

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>

C07D403/06



# [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 01806662.3

C07D409/06 A61K 31/4184

A61P 43/00 A61P 29/00

A61P 37/08 A61P 11/00

A61P 9/00 A61P 3/14

[43] 公开日 2003 年 5 月 14 日

[11] 公开号 CN 1418211A

[22] 申请日 2001.1.17 [21] 申请号 01806662.3

[30] 优先权

[32] 2000. 1. 17 [33] JP [31] 7533/2000

[32] 2000. 12. 25 [33] JP [31] 392303/2000

[86] 国际申请 PCT/JP01/00271 2001.1.17

[87] 国际公布 WO01/53291 日 2001.7.26

[85] 进入国家阶段日期 2002.9.16

[71] 申请人 帝人株式会社

地址 日本大阪府大阪市

[72] 发明人 土屋直树 松本由之 齐藤博

水野刚志

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

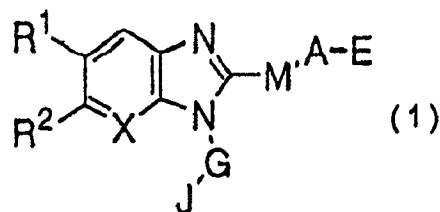
代理人 马崇德 刘 冬

权利要求书 3 页 说明书 103 页

[54] 发明名称 苯并咪唑衍生物

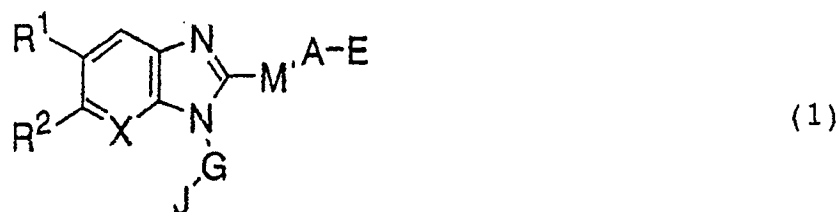
[57] 摘要

一种通式(1)的苯并咪唑衍生物或其医学上可接受的盐,它可以用作临床上使用的人食糜酶抑制剂,其中 R<sup>1</sup>和 R<sup>2</sup>各为氢、烷基、烷氧基等;A 为亚烷基或亚链烯基;E 为 -COOR<sup>3</sup>、-SO<sub>3</sub>R<sup>3</sup>、-CONHR<sup>3</sup>、-SO<sub>2</sub>NHR<sup>3</sup>等;G 为亚烷基;M 为单键或 -S(O)<sub>m</sub>-;J 为杂芳基和 X 为 -CH= 或氮原子。



ISSN 1008-4274

1. 一种由下式(1)代表的苯并咪唑衍生物或其医学上可接受的盐:



- 5 其中,  $R^1$  和  $R^2$  可以是相同或不同并且各自独立代表氢原子、卤原子、三卤代甲基、氰基、羟基、具有 1-4 个碳原子的烷基、具有 1-4 个碳原子的烷氧基, 或者  $R^1$  和  $R^2$  一起代表  $-O-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2CH_2-O-$  或  $-CH_2CH_2CH_2-$  (这些基团可以由一个或更多个具有 1-4 个碳原子的烷基取代);
- 10 A 代表取代或未取代、直链、环状或支链的具有 1-7 个碳原子的亚烷基或亚链烯基, 所述基团可以被一个或更多个  $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO_2-$  和  $-NR^3-$  (其中  $R^3$  代表氢原子或具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基) 间断; 这些基团可以具有的取代基选自卤原子、羟基、硝基、氰基、直链或支链的具有 1-6 个碳原子的烷基、直链或支链的具有 1-6 个碳原子的烷氧基(包
- 15 括其中两个相邻基团形成缩醛键的情况, 即包括其中偕位的两个烷氧基的烷基部分连接形成环的情况)、具有 1-6 个碳原子的直链或支链的烷硫基、具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基磺酰基、具有 1-6 个碳原子的直链或支链酰基、具有 1-6 个碳原子的直链或支链酰氨基、三卤代甲基、三卤代甲氧基、苯基、氧代基及可以由一个或更多个卤原子取代的苯氧基; 和这些取代基中的一个或更多个可以各自独立地结合到所述亚烷基或亚链烯基的任选位置上;
- 20

E 代表  $-COOR^3$ 、 $-SO_3R^3$ 、 $-CONHR^3$ 、 $-SO_2NHR^3$ 、四唑-5-基、5-氧代-1,2,4-噁二唑-3-基或 5-氧代-1,2,4-噻二唑-3-基(其中  $R^3$  如上所定义);

- G 代表取代或未取代、直链或支链的具有 1-6 个碳原子的亚烷基, 所述基团可以由一个或更多个  $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO_2-$  和  $-NR^3-$  (其中  $R^3$  如上所定
- 25

义, 当这些原子或原子基团存在时, 它们不直接结合到苯并咪唑环上)间断; 并且所述亚烷基可以具有的取代基选自卤原子、羟基、硝基、氰基、具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基、具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷氧基(包括其中两个相邻基团形成缩醛键的情况)、三卤代甲基、三卤代甲氧基、苯基和氧代基团;

M 代表单键或  $-S(O)_m-$ , 其中 m 是 0-2 的整数;

J 代表取代或未取代的杂环, 该杂环具有 4-10 个碳原子并且在它的环上含有一个或更多个选自氧原子、氮原子和硫原子的杂原子, 前提是不包括咪唑环; 所述杂芳基可以具有的取代基选自卤原子、羟基、硝基、氰基、具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基、具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷氧基(包括其中两个相邻基团形成缩醛键的情况)、具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷硫基、具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基磺酰基、具有 1-6 个碳原子的直链或支链酰基、具有 1-6 个碳原子的直链或支链酰氨基、取代或未取代的 N-酰苯胺基、三卤代甲基、三卤代甲氧基、苯基、氧代基、 $COOR^3$  基团和可以由一个或更多个卤原子取代的苯氧基; 并且这些取代基中的一个或更多个可以在所述环的任选位置取代; 和

X 代表次甲基( $-CH=$ )或氮原子。

2. 一种权利要求 1 的苯并咪唑衍生物或其医学上可接受的盐, 其中在所述式(1)中, A 代表取代或未取代的直链、环状或支链的具有 1-7 个碳原子(并可以被一个或更多个  $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO_2-$  和  $-NR^3-$  间断)的亚烷基。

3. 一种权利要求 1 或 2 的苯并咪唑衍生物或其医学上可接受的盐, 其中在所述式(1)中, M 代表 S。

4. 一种权利要求 1 或 2 的苯并咪唑衍生物或其医学上可接受的盐, 其中在所述式(1)中, M 代表  $SO_2$ 。

5. 一种权利要求 1 或 2 的苯并咪唑衍生物或其医学上可接受的盐, 其中在所述式(1)中, M 代表 SO。

6. 一种权利要求 1 或 2 的苯并咪唑衍生物或其医学上可接受的盐, 其中在所述式(1)中, M 代表单键。

7. 一种权利要求1-6中任一项的苯并咪唑衍生物或其医学上可接受的盐, 其中在所述式(1)中, J代表取代或未取代的杂环基团, 所述杂环基团具有7-10个碳原子并且在它的环上含有一个或更多个选自氧原子、氮原子和硫原子的杂原子。
- 5        8. 一种权利要求1-7中任一项的苯并咪唑衍生物或其医学上可接受的盐, 其中在所述式(1)中, G代表-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CO-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-、-CH<sub>2</sub>CONH-、-CO-、-SO<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>S-或-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S-(并且这些二价基团在左侧结合到苯并咪唑环的1位上, 而在右侧结合在J上)。
- 10       9. 一种权利要求1-8中任一项的苯并咪唑衍生物或其医学上可接受的盐, 其中在所述式(1)中, R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>可以是相同或不同并且各自独立代表氢原子、卤原子、具有1-4个碳原子的烷基、具有1-4个碳原子的烷氧基, 三卤代甲基、氰基或羟基。
- 15       10. 一种权利要求1-9中任一项的苯并咪唑衍生物或其医学上可接受的盐, 其中在所述式(1)中, E代表-COOH或四唑-5-基。
11. 一种权利要求1-10中任一项的苯并咪唑衍生物或其医学上可接受的盐, 其中在所述式(1)中, X代表-CH=。
12. 一种人食糜酶抑制剂, 它含有作为它的活性成分的至少一种权利要求1的苯并咪唑衍生物或其医学上可接受的盐。
- 20       13. 一种用于主要由人食糜酶活性引起的疾病的治疗药物, 所述药物含有作为它的活性成分的至少一种权利要求1的苯并咪唑衍生物或其医学上可接受的盐。
14. 一种药用组合物, 所述组合物含有至少一种权利要求1的苯并咪唑或其医学上可接受的盐以及药学上可接受的载体。
- 25       15. 一种权利要求14的药用组合物, 所述组合物是用于疾病的预防药和/或治疗药。
16. 一种权利要求15的药用组合物, 其中所述疾病是炎性疾病、变应性疾病、呼吸性疾病、心血管疾病或者骨或软骨代谢性疾病。

## 苯并咪唑衍生物

## 5 技术领域

本发明涉及苯并咪唑衍生物,更具体地说涉及用作人食糜酶活性抑制剂的苯并咪唑衍生物。

## 背景技术

10 食糜酶(chymase)是存在于肥大细胞颗粒体内的中性蛋白酶并且直接涉及许多由肥大细胞参与的生物反应。例如,已报道食糜酶具有许多活性,包括促使从肥大细胞中脱粒、激活白细胞介素- $1\beta$  (IL- $1\beta$ )、激活基质蛋白酶、分解纤连蛋白和IV型胶原蛋白、促使释放转化生长因子- $\beta$  (TGF- $\beta$ )、激活P物质和血管活性肠肽(VIP)、将血管紧张素I(Ang I)  
15 转化为血管紧张素II(Ang II)和内皮素的转化。

根据以上所述,认为所述食糜酶活性抑制剂有希望成为以下疾病的预防和/或治疗剂:呼吸疾病如支气管哮喘、炎性和变应性疾病如变应性鼻炎、特应性皮炎和荨麻疹、心血管疾病如动脉硬化损害、血管收缩、外周循环紊乱、肾功能不全和心功能不全以及骨和软骨代谢性疾病如类  
20 风湿性关节炎和骨关节炎。

虽然本领域已知的食糜酶活性抑制剂的实例包括三嗪衍生物(日本未审查专利公布号8-208654)、乙内酰脲衍生物(日本未审查专利公布号9-31061)、咪唑烷衍生物(国际公布号WO 96/04248)、喹唑啉衍生物(国际公布号WO 97/11941)、杂环酰胺衍生物(国际公布号WO 96/33974)、  
25 cefam化合物(日本未审查专利公布号10-087493)、酚衍生物(日本未审查专利公布号10-087567)、杂环酰胺化合物(国际公布号WO 98/18794)、乙酰胺衍生物(国际公布号WO 98/09949)、杂环酰胺化合物(日本未审查专利公布号10-007661)、酸酐衍生物(日本未审查专利公布号11-

049739)、杂环酰胺化合物(国际公布号 WO 99/32459)和乙酰胺衍生物(国际公布号 WO 99/41277),但是这些化合物与本发明的化合物在结构上完全不同。

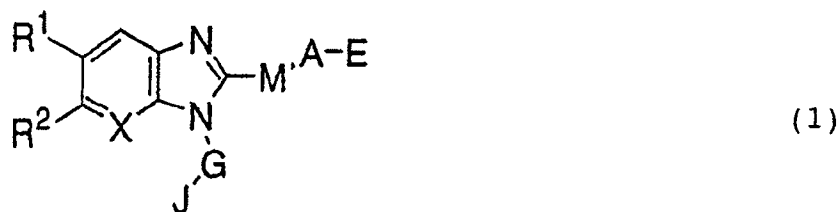
5 由于具有不充分的活性或者是结构不稳定,因此,所公开的食物酶抑制剂化合物远远缺乏有效性。然而,本发明的化合物具有非常高的活性并且显示出优越的血液动力学性质,使其成为非常有效的药物。

10 另一方面,在美国专利第 5124336 号的说明书中叙述了与本发明化合物有关技术的实施例。在该说明书中将苯并咪唑衍生物描述为一种具有血栓烷受体拮抗活性的化合物。然而,没有公开在该说明书中介绍的化合物在苯并咪唑骨架中具有取代的杂芳基,并且也没有介绍所述化合物的人食物酶活性。另外,尽管在日本未审查专利公布号 01-265089 中也叙述了苯并咪唑化合物作为一种抗肿瘤药,但没有提到食物酶抑制活性。

## 15 本发明的公开

本发明的目的是提供新的、可以在临床使用的人食物酶活性抑制剂的化合物。

20 作为达到以上目的的反复和认真的研究结果,本发明的发明人发现由下式(1)代表的苯并咪唑衍生物或其医学上可接受的盐具有与已知的化合物完全不同的结构,从而完成了本发明:



其中  $\text{R}^1$  和  $\text{R}^2$  可以是相同或不同并且各自独立代表氢原子、卤原子、三卤代甲基、氰基、羟基、具有 1-4 个碳原子的烷基、具有 1-4 个碳原子的烷氧基,或者  $\text{R}^1$  和  $\text{R}^2$  一起代表  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-$  或  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$  (这些基团可以由一个或更多个具有 1-4 个碳原子的烷基取

代);

A 代表取代或未取代、直链、环状或支链的具有 1-7 个碳原子的亚烷基或亚链烯基, 所述基团可以被一个或更多个-O-、-S-、-SO<sub>2</sub>-和-NR<sup>3</sup>- (其中 R<sup>3</sup> 代表氢原子或具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基) 间断; 这些基团可以具有的取代基选自卤原子、羟基、硝基、氰基、直链或支链的具有 1-6 个碳原子的烷基、直链或支链的具有 1-6 个碳原子的烷氧基(包括其中两个相邻基团形成缩醛键的情况, 即包括其中偕位的两个烷氧基的烷基部分连接形成环的情况)、具有 1-6 个碳原子的直链或支链的烷硫基、具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基磺酰基、具有 1-6 个碳原子的直链或支链酰基、具有 1-6 个碳原子的直链或支链酰氨基、三卤代甲基、三卤代甲氧基、苯基、氧代基及可以由一个或更多个卤原子取代的苯氧基; 并且这些取代基中的一个或更多个可以各自独立地结合到所述亚烷基或亚链烯基的任选位置上;

E 代表-COOR<sup>3</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>、-CONHR<sup>3</sup>、-SO<sub>2</sub>NHR<sup>3</sup>、四唑-5-基、5-氧代-1,2,4-噁二唑-3-基或 5-氧代-1,2,4-噻二唑-3-基(其中 R<sup>3</sup> 如上所定义);

G 代表取代或未取代、直链或支链的具有 1-6 个碳原子的亚烷基, 所述基团可以由一个或更多个-O-、-S-、-SO<sub>2</sub>-和-NR<sup>3</sup>-(其中 R<sup>3</sup> 如上所定义。当这些原子或原子基团存在时, 它们不直接结合到苯并咪唑环上) 间断; 并且所述亚烷基可以具有的取代基选自卤原子、羟基、硝基、氰基、具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基、具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷氧基(包括其中两个相邻基团形成缩醛键的情况)、三卤代甲基、三卤代甲氧基、苯基和氧代基团;

M 代表单键或-S(O)<sub>m</sub>-, 其中 m 是 0-2 的整数;

J 代表取代或未取代的杂环, 该杂环具有 4-10 个碳原子并且在它的环上含有一个或更多个选自氧原子、氮原子和硫原子的杂原子, 前提是不包括咪唑环; 所述芳族杂环基可以具有的取代基选自卤原子、羟基、硝基、氰基、具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基、具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷氧基(包括其中两个相邻基团形成缩醛键的情况)、具有

1-6个碳原子的直链或支链烷基、具有1-6个碳原子的直链或支链烷基磺酰基、具有1-6个碳原子的直链或支链酰基、具有1-6个碳原子的直链或支链酰胺基、取代或未取代的N-酰苯胺基、三卤代甲基、三卤代甲氧基、苯基、氧代基、 $\text{COOR}^3$ 和可以由一个或更多个卤原子取代的苯氧基；并且这些取代基中的一个或多个可以在所述环的任选位置取代；  
5 和

X代表次甲基( $-\text{CH}=\text{}$ )或氮原子。

#### 实施本发明的最佳方式

10 由以上式(1)代表的本发明化合物中的取代基表示如下。

$\text{R}^1$ 和 $\text{R}^2$ 可以是相同或不同并且各自独立代表氢原子、卤原子、三卤代甲基、氰基、羟基、具有1-4个碳原子的烷基、具有1-4个碳原子的烷氧基。或者， $\text{R}^1$ 和 $\text{R}^2$ 一起代表 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ，在这种情况下，这些基团可以由一个或更多个具有1-4个  
15 碳原子的烷基取代。

作为 $\text{R}^1$ 和 $\text{R}^2$ 的具有1-4个碳原子的烷基的特定实例包括甲基、乙基、正-或异-丙基和正-、异-、仲-或叔-丁基。优选的实例是甲基。具有1-4个碳原子的烷氧基的特定实例包括甲氧基、乙氧基、正-或异-丙氧基和正-、异-、仲-或叔-丁氧基。

20  $\text{R}^1$ 和 $\text{R}^2$ 优选的实例包括氢原子、卤原子、三卤代甲基、氰基、羟基、具有1-4个碳原子的烷基和具有1-4个碳原子的烷氧基。更优选的实例包括氢原子、卤原子、三卤代甲基、氰基、具有1-4个碳原子的烷基和具有1-4个碳原子的烷氧基，更加优选的实例包括氢原子、氯原子、氟原子、三氟代甲基、甲基、甲氧基和乙氧基，而特别优选的实例包括  
25 氢原子、甲基和甲氧基。

A代表取代或未取代的直链、环状或支链的具有1-7个碳原子的亚烷基或亚链烯基。未取代、直链、环状或支链的具有1-7个碳原子的亚烷基的实例包括亚甲基、亚乙基、正-或异-亚丙基、2,2-二甲基亚丙基、



正-、异-或叔-亚丁基、1,1-二甲基亚丁基、正-亚戊基和亚环己基。更优选的实例包括亚乙基、正-亚丙基、2,2-二甲基亚丙基和正-或叔-亚丁基。更加优选的实例包括正-亚丙基和2,2-二甲基亚丙基。特别优选的实例是正-亚丙基。未取代的直链或支链的具有1-7个碳原子的亚链烯基包括1,2-亚乙烯基、1,3-亚丙烯基、亚丁烯基和亚戊烯基。

虽然所述亚烷基或亚链烯基可以被一个或更多个-O-、-S-、 $-\text{SO}_2$ -和 $-\text{NR}^3$ -(其中 $\text{R}^3$ 代表氢原子或具有1-6个碳原子的直链或支链烷基)间断,但是这些原子或原子基团不直接连接在M上。特定的实例包括间断的亚乙基、正-亚丙基或正-或叔-亚丁基。更特定的实例包括- $\text{CH}_2\text{OCH}_2$ -、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$ -、 $-\text{CH}_2\text{SCH}_2$ -、 $-\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2$ -、 $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_2$ -、 $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -、 $-\text{CH}_2\text{NR}^4\text{CH}_2$ -和 $-\text{CH}_2\text{NR}^4\text{CH}_2\text{CH}_2$ -。优选的实例包括 $\text{CH}_2\text{OCH}_2$ -、 $-\text{CH}_2\text{SCH}_2$ -和 $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_2$ -。

所述亚烷基可以具有的取代基选自卤原子、羟基、硝基、氰基、具有1-6个碳原子的直链或支链烷基、具有1-6个碳原子的直链或支链烷氧基(包括其中两个相邻基团形成缩醛键的情况)、具有1-6个碳原子的直链或支链烷硫基、具有1-6个碳原子的直链或支链烷基磺酰基、具有1-6个碳原子的直链或支链酰基、具有1-6个碳原子的直链或支链酰氨基、三卤代甲基、三卤代甲氧基、苯基、氧代基和可以由一个或更多个卤原子取代的苯氧基。这些取代基中的一个或更多个可以各自独立地结合到亚烷基或亚链烯基的任选位置上。

卤原子的实例包括氟原子、氯原子、溴原子和碘原子。优选的实例是氟原子和氯原子。

具有1-6个碳原子的直链或支链烷基的特定实例包括甲基、乙基、正-或异-丙基和正-、异-、仲-或叔-丁基,而优选的实例是甲基和乙基。更优选的实例是甲基。

具有1-6个碳原子的直链或支链烷氧基的特定实例包括甲氧基、乙氧基、正-或异-丙氧基和正-、异-、仲-或叔-丁氧基,而优选的实例是甲氧基和乙氧基。更优选的实例是甲氧基。

具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基硫基的特定实例包括甲硫基、乙硫基、正-或异-丙硫基和正-、异-、仲-或叔-丁硫基，优选的实例是甲硫基和乙硫基。更优选的实例是甲硫基。

5 具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基磺酰基的特定实例包括甲基磺酰基、乙基磺酰基、正-或异-丙基磺酰基和正-、异-、仲-或叔-丁基磺酰基，优选的实例是甲基磺酰基和乙基磺酰基。更优选的实例是甲基磺酰基。

10 具有 1-6 个碳原子的直链或支链酰基的实例包括乙酰基、乙基羧基、正-或异-丙基羧基和正-、异-、仲-或叔-丁基羧基，优选的实例是乙酰基和乙基羧基。更优选的实例是乙酰基。

具有 1-6 个碳原子的直链或支链酰氨基的特定实例包括乙酰基氨基、乙基羧基氨基、正-或异-丙基羧基氨基和正-、异-、仲-或叔-丁基羧基氨基，优选的实例是乙酰基氨基和乙基羧基氨基。更优选的实例是酰基氨基。

15 三卤代甲基的特定实例是三氟代甲基、三溴代甲基和三氯代甲基。优选的实例是三氟代甲基。

尤其，A 优选是取代或未取代、具有 1-7 个碳原子的直链、环状或支链亚烷基{虽然它可以由一个或更多个-O-、-S-、-SO<sub>2</sub>-和-NR<sup>3</sup>-(其中 NR<sup>3</sup> 如上所定义)间断，但是这些原子或原子基团不直接结合到 M 上}。

20 优选的实例包括-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>C(=O)CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>S(=O)CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>C(=O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>C(=O)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-和-CH<sub>2</sub>C(=O)C(=O)CH<sub>2</sub>-。更优选的实例是-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>C(=O)CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>S(=O)CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-和-CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-。更加优选的实例是-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-和-CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-。特别优选的实例是-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-。

25

E 代表-COOR<sup>3</sup>、-SO<sub>3</sub>R<sup>3</sup>、-CONHR<sup>3</sup>、-SO<sub>2</sub>NHR<sup>3</sup>、四唑-5-基、5-氧

代-1,2,4-噁二唑-3-基或 5-氧代-1,2,4-噁二唑-3-基(其中  $R^3$  代表氢原子或具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基)。

5  $R^3$  的实例包括氢原子、甲基、乙基、正-或异-丙基和正-、异-、仲-或叔-丁基。优选的实例是氢原子、甲基和乙基。特别优选的实例是氢原子。

尤其, E 优选的实例是  $-\text{COOR}^3$ 、 $-\text{SO}_3\text{R}^3$  和四唑-5-基。更优选的实例是  $-\text{COOR}^3$  基团。特别优选的实例是  $-\text{COOH}$  基团。

10 G 代表取代或未取代、具有 1-6 个碳原子(可以被一个或更多个  $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}_2-$  和  $-\text{NR}^3-$  间断)的直链或支链亚烷基。这里  $R^3$  如上所定义。另外, 在含有这些杂原子或原子基团的情况下, 它们不直接结合到苯并咪唑环上。所述亚烷基可以具有的取代基选自卤原子、羟基、硝基、氰基、具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基、具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷氧基(包括其中两个相邻基团形成缩醛键的情况)、三卤代甲基、三卤代甲氧基、苯基和氧代基。G 的特定实例包括  $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CO}-$ 、  
15  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CONH}-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{SO}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}-$  和  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}-$ , 而优选的实例是  $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CO}-$  和  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ 。更优选的实例是  $-\text{CH}_2-$  和  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$  并且特别优选的实例是  $-\text{CH}_2-$ 。这些基团在左侧结合到苯并咪唑环的 1 位(N 原子)上, 而在右侧结合到 J 上。

20 M 代表一个单键或  $-\text{S}(\text{O})_m-$ , 其中 m 代表 0-2 的整数。M 优选的实例是  $-\text{S}-$  和  $-\text{SO}_2-$ 。特别优选的实例是  $-\text{S}-$ 。

J 代表取代或未取代的具有 4-10 个碳原子的杂环基团并且在它的环上含有一个或更多个选自氧原子、氮原子和硫原子的杂原子。然而, 不包括咪唑环。另外, J 限于可以化学合成的基团。

25 具有 4-10 个碳原子并且在它的环上含有一个或更多个选自氧原子、氮原子和硫原子的杂原子的未取代杂环基的特定实例包括吡啶基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、嘧啶基、噁唑基、异噁唑基、苯并呋喃基、苯并咪唑基、喹啉基、异喹啉基、喹喔啉基、苯并噁二唑基、苯并噻二唑基、吲哚基、苯并噻唑基、苯并噻吩基和苯并异噁唑基。优选的实例

是双环杂环。更优选的实例是苯并呋喃基、苯并咪唑基、喹啉基、异喹啉基、喹喔啉基、苯并噁二唑基、苯并噻二唑基、吲哚基、苯并噻唑基、苯并噻吩基和苯并异噻唑基，而特别优选的实例是苯并噻吩基或吲哚基。

- 5           芳族杂环基可以具有的取代基选自卤原子、羟基、硝基、氰基、具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基、具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷氧基(包括其中两个相邻基团形成缩醛键的情况)、具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷硫基、具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基磺酰基、具有 1-6 个碳原子的直链或支链酰基、具有 1-6 个碳原子的直链或支链酰氨基、取代或未取代的 N-酰苯胺基、三卤代甲基、三卤代甲氧基、苯基和  
10           可以由一个或更多个卤原子取代的苯氧基。这些取代基中的一个或更多个可以独立结合到所述环的任选位置上。

所述卤原子的实例是氟原子、氯原子、溴原子和碘原子。优选的实例是氟原子和氯原子。

- 15           具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基的特定实例包括甲基、乙基、正-或异-丙基和正-、异-、仲-或叔-丁基，优选的实例是甲基和乙基。更优选的实例是甲基。

- 具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷氧基的特定实例包括甲氧基、乙氧基、正-或异-丙氧基、正-、异-、仲-或叔-丁氧基和亚甲基二氧基，  
20           优选的实例是甲氧基和乙氧基。更优选的实例是甲氧基。

          具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷硫基的特定实例包括甲硫基、乙硫基、正-或异-丙硫基和正-、异-、仲-或叔-丁硫基，优选的实例是甲硫基和乙硫基。更优选的实例是甲硫基。

- 具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基磺酰基的特定实例包括甲基磺  
25           酰基、乙基磺酰基、正-或异-丙基磺酰基和正-、异-、仲-或叔-丁基磺酰基，优选的实例是甲基磺酰基和乙基磺酰基。更优选的实例是甲基磺酰基。

          具有 1-6 个碳原子的直链或支链酰基的特定实例包括乙酰基、乙基

羰基、正-或异-丙基羰基和正-、异-、仲-或叔-丁基羰基，优选的实例是乙酰基和乙基羰基。更优选的实例是乙酰基。

5 具有 1-6 个碳原子的直链或支链酰基氨基的特定实例包括乙酰基氨基、乙基羰基氨基、正-或异-丙基羰基氨基和正-、异-、仲-或叔-丁基羰基氨基，优选的实例是乙酰基氨基和乙基羰基氨基。更优选的实例是乙酰基氨基。

三卤代甲基的特定实例包括三氟代甲基、三溴代甲基和三氯代甲基。

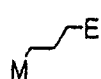
X 代表-CH=基团或氮原子，优选的实例是-CH=基团。

10 由以上式(1)代表的化合物的优选实例包括多组由先前作为优选实例所述每一基团的组合形成的化合物。虽然不打算限制这些基团，但那些在以下表中所述的基团是特别优选的。尤其，表中的那些化合物的优选实例包括第 34、38、39、41、42、52、54、56、58、59、63、135、137、148、152、154、244、340、436、514、519、521、532、534、536、538、  
15 615、628、1112 和 1114 号化合物。

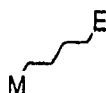
另外，在以下表中 A1-A3 和 J1-J32 是由下式代表的基团。在所述式中，虽然 E、G、M、m 和 X 如上所定义，但以下用代表性实例介绍它们，即 E 是 COOH，G 是 CH<sub>2</sub>，M 是 S (m 是 O)或单键(在表中用“-”表示)和 X 是-CH=。然而这并不意味着本发明受限于这些化合物。



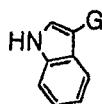
A1



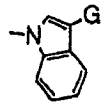
A2



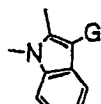
A3



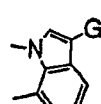
J1



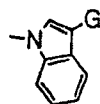
J2



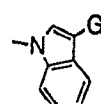
J3



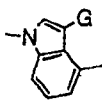
J4



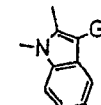
J5



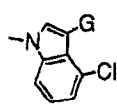
J6



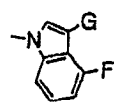
J7



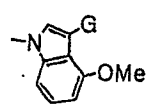
J8



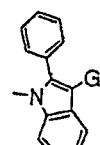
J9



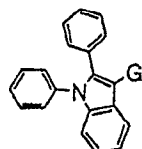
J10



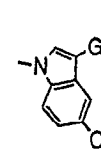
J11



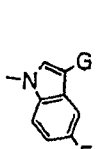
J12



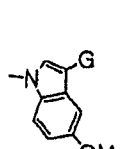
J13



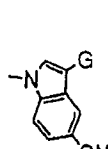
J14



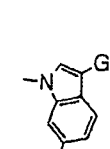
J15



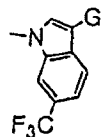
J16



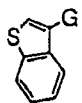
J17



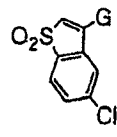
J18



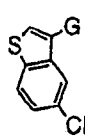
J19



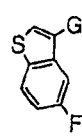
J20



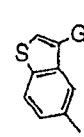
J21



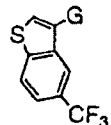
J22



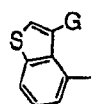
J23



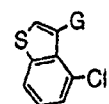
J24



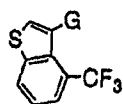
J25



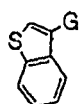
J26



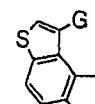
J27



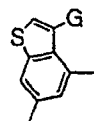
J28



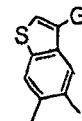
J29



J30



J31



J32

化合物编号	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	A	J	M
1	H	H	A1	J1	S
2	H	H	A1	J2	S
3	H	H	A1	J3	S
4	H	H	A1	J4	S
5	H	H	A1	J5	S
6	H	H	A1	J6	S
7	H	H	A1	J7	S
8	H	H	A1	J8	S
9	H	H	A1	J9	S
10	H	H	A1	J10	S
11	H	H	A1	J11	S
12	H	H	A1	J12	S
13	H	H	A1	J13	S
14	H	H	A1	J14	S
15	H	H	A1	J15	S
16	H	H	A1	J16	S
17	H	H	A1	J17	S
18	H	H	A1	J18	S
19	H	H	A1	J19	S
20	H	H	A1	J20	S
21	H	H	A1	J21	S
22	H	H	A1	J22	S
23	H	H	A1	J23	S
24	H	H	A1	J24	S

化合物编号	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	A	J	M
25	H	H	A1	J25	S
26	H	H	A1	J26	S
27	H	H	A1	J27	S
28	H	H	A1	J28	S
29	H	H	A1	J29	S
30	H	H	A1	J30	S
31	H	H	A1	J31	S
32	H	H	A1	J32	S
33	H	H	A2	J1	S
34	H	H	A2	J2	S
35	H	H	A2	J3	S
36	H	H	A2	J4	S
37	H	H	A2	J5	S
38	H	H	A2	J6	S
39	H	H	A2	J7	S
40	H	H	A2	J8	S
41	H	H	A2	J9	S
42	H	H	A2	J10	S
43	H	H	A2	J11	S
44	H	H	A2	J12	S
45	H	H	A2	J13	S
46	H	H	A2	J14	S
47	H	H	A2	J15	S
48	H	H	A2	J16	S



化合物编号	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	A	J	M
49	H	H	A2	J17	S
50	H	H	A2	J18	S
51	H	H	A2	J19	S
52	H	H	A2	J20	S
53	H	H	A2	J21	S
54	H	H	A2	J22	S
55	H	H	A2	J23	S
56	H	H	A2	J24	S
57	H	H	A2	J25	S
58	H	H	A2	J26	S
59	H	H	A2	J27	S
60	H	H	A2	J28	S
61	H	H	A2	J29	S
62	H	H	A2	J30	S
63	H	H	A2	J31	S
64	H	H	A2	J32	S
65	H	H	A3	J1	S
66	H	H	A3	J2	S
67	H	H	A3	J3	S
68	H	H	A3	J4	S
69	H	H	A3	J5	S
70	H	H	A3	J6	S
71	H	H	A3	J7	S
72	H	H	A3	J8	S

化合物编号	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	A	J	M
73	H	H	A3	J9	S
74	H	H	A3	J10	S
75	H	H	A3	J11	S
76	H	H	A3	J12	S
77	H	H	A3	J13	S
78	H	H	A3	J14	S
79	H	H	A3	J15	S
80	H	H	A3	J16	S
81	H	H	A3	J17	S
82	H	H	A3	J18	S
83	H	H	A3	J19	S
84	H	H	A3	J20	S
85	H	H	A3	J21	S
86	H	H	A3	J22	S
87	H	H	A3	J23	S
88	H	H	A3	J24	S
89	H	H	A3	J25	S
90	H	H	A3	J26	S
91	H	H	A3	J27	S
92	H	H	A3	J28	S
93	H	H	A3	J29	S
94	H	H	A3	J30	S
95	H	H	A3	J31	S
96	H	H	A3	J32	S

化合物编号	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	A	J	M
97	MeO	H	A1	J1	S
98	MeO	H	A1	J2	S
99	MeO	H	A1	J3	S
100	MeO	H	A1	J4	S
101	MeO	H	A1	J5	S
102	MeO	H	A1	J6	S
103	MeO	H	A1	J7	S
104	MeO	H	A1	J8	S
105	MeO	H	A1	J9	S
106	MeO	H	A1	J10	S
107	MeO	H	A1	J11	S
108	MeO	H	A1	J12	S
109	MeO	H	A1	J13	S
110	MeO	H	A1	J14	S
111	MeO	H	A1	J15	S
112	MeO	H	A1	J16	S
113	MeO	H	A1	J17	S
114	MeO	H	A1	J18	S
115	MeO	H	A1	J19	S
116	MeO	H	A1	J20	S
117	MeO	H	A1	J21	S
118	MeO	H	A1	J22	S
119	MeO	H	A1	J23	S
120	MeO	H	A1	J24	S

化合物编号	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	A	J	M
145	MeO	H	A2	J17	S
146	MeO	H	A2	J18	S
147	MeO	H	A2	J19	S
148	MeO	H	A2	J20	S
149	MeO	H	A2	J21	S
150	MeO	H	A2	J22	S
151	MeO	H	A2	J23	S
152	MeO	H	A2	J24	S
153	MeO	H	A2	J25	S
154	MeO	H	A2	J26	S
155	MeO	H	A2	J27	S
156	MeO	H	A2	J28	S
157	MeO	H	A2	J29	S
158	MeO	H	A2	J30	S
159	MeO	H	A2	J31	S
160	MeO	H	A2	J32	S
161	MeO	H	A3	J1	S
162	MeO	H	A3	J2	S
163	MeO	H	A3	J3	S
164	MeO	H	A3	J4	S
165	MeO	H	A3	J5	S
166	MeO	H	A3	J6	S
167	MeO	H	A3	J7	S
168	MeO	H	A3	J8	S

化合物编号	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	A	J	M
121	MeO	H	A1	J25	S
122	MeO	H	A1	J26	S
123	MeO	H	A1	J27	S
124	MeO	H	A1	J28	S
125	MeO	H	A1	J29	S
126	MeO	H	A1	J30	S
127	MeO	H	A1	J31	S
128	MeO	H	A1	J32	S
129	MeO	H	A2	J1	S
130	MeO	H	A2	J2	S
131	MeO	H	A2	J3	S
132	MeO	H	A2	J4	S
133	MeO	H	A2	J5	S
134	MeO	H	A2	J6	S
135	MeO	H	A2	J7	S
136	MeO	H	A2	J8	S
137	MeO	H	A2	J9	S
138	MeO	H	A2	J10	S
139	MeO	H	A2	J11	S
140	MeO	H	A2	J12	S
141	MeO	H	A2	J13	S
142	MeO	H	A2	J14	S
143	MeO	H	A2	J15	S
144	MeO	H	A2	J16	S

化合物编号	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	A	J	M
169	MeO	H	A3	J9	S
170	MeO	H	A3	J10	S
171	MeO	H	A3	J11	S
172	MeO	H	A3	J12	S
173	MeO	H	A3	J13	S
174	MeO	H	A3	J14	S
175	MeO	H	A3	J15	S
176	MeO	H	A3	J16	S
177	MeO	H	A3	J17	S
178	MeO	H	A3	J18	S
179	MeO	H	A3	J19	S
180	MeO	H	A3	J20	S
181	MeO	H	A3	J21	S
182	MeO	H	A3	J22	S
183	MeO	H	A3	J23	S
184	MeO	H	A3	J24	S
185	MeO	H	A3	J25	S
186	MeO	H	A3	J26	S
187	MeO	H	A3	J27	S
188	MeO	H	A3	J28	S
189	MeO	H	A3	J29	S
190	MeO	H	A3	J30	S
191	MeO	H	A3	J31	S
192	MeO	H	A3	J32	S

化合物编号	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	A	J	M
193	CN	H	A1	J1	S
194	CN	H	A1	J2	S
195	CN	H	A1	J3	S
196	CN	H	A1	J4	S
197	CN	H	A1	J5	S
198	CN	H	A1	J6	S
199	CN	H	A1	J7	S
200	CN	H	A1	J8	S
201	CN	H	A1	J9	S
202	CN	H	A1	J10	S
203	CN	H	A1	J11	S
204	CN	H	A1	J12	S
205	CN	H	A1	J13	S
206	CN	H	A1	J14	S
207	CN	H	A1	J15	S
208	CN	H	A1	J16	S
209	CN	H	A1	J17	S
210	CN	H	A1	J18	S
211	CN	H	A1	J19	S
212	CN	H	A1	J20	S
213	CN	H	A1	J21	S
214	CN	H	A1	J22	S
215	CN	H	A1	J23	S
216	CN	H	A1	J24	S

化合物编号	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	A	J	M
265	CN	H	A3	J9	S
266	CN	H	A3	J10	S
267	CN	H	A3	J11	S
268	CN	H	A3	J12	S
269	CN	H	A3	J13	S
270	CN	H	A3	J14	S
271	CN	H	A3	J15	S
272	CN	H	A3	J16	S
273	CN	H	A3	J17	S
274	CN	H	A3	J18	S
275	CN	H	A3	J19	S
276	CN	H	A3	J20	S
277	CN	H	A3	J21	S
278	CN	H	A3	J22	S
279	CN	H	A3	J23	S
280	CN	H	A3	J24	S
281	CN	H	A3	J25	S
282	CN	H	A3	J26	S
283	CN	H	A3	J27	S
284	CN	H	A3	J28	S
285	CN	H	A3	J29	S
286	CN	H	A3	J30	S
287	CN	H	A3	J31	S
288	CN	H	A3	J32	S



化合物编号	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	A	J	M
217	CN	H	A1	J25	S
218	CN	H	A1	J26	S
219	CN	H	A1	J27	S
220	CN	H	A1	J28	S
221	CN	H	A1	J29	S
222	CN	H	A1	J30	S
223	CN	H	A1	J31	S
224	CN	H	A1	J32	S
225	CN	H	A2	J1	S
226	CN	H	A2	J2	S
227	CN	H	A2	J3	S
228	CN	H	A2	J4	S
229	CN	H	A2	J5	S
230	CN	H	A2	J6	S
231	CN	H	A2	J7	S
232	CN	H	A2	J8	S
233	CN	H	A2	J9	S
234	CN	H	A2	J10	S
235	CN	H	A2	J11	S
236	CN	H	A2	J12	S
237	CN	H	A2	J13	S
238	CN	H	A2	J14	S
239	CN	H	A2	J15	S
240	CN	H	A2	J16	S

化合物编号	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	A	J	M
241	CN	H	A2	J17	S
242	CN	H	A2	J18	S
243	CN	H	A2	J19	S
244	CN	H	A2	J20	S
245	CN	H	A2	J21	S
246	CN	H	A2	J22	S
247	CN	H	A2	J23	S
248	CN	H	A2	J24	S
249	CN	H	A2	J25	S
250	CN	H	A2	J26	S
251	CN	H	A2	J27	S
252	CN	H	A2	J28	S
253	CN	H	A2	J29	S
254	CN	H	A2	J30	S
255	CN	H	A2	J31	S
256	CN	H	A2	J32	S
257	CN	H	A3	J1	S
258	CN	H	A3	J2	S
259	CN	H	A3	J3	S
260	CN	H	A3	J4	S
261	CN	H	A3	J5	S
262	CN	H	A3	J6	S
263	CN	H	A3	J7	S
264	CN	H	A3	J8	S

化合物编号	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	A	J	M
289	Me	H	A1	J1	S
290	Me	H	A1	J2	S
291	Me	H	A1	J3	S
292	Me	H	A1	J4	S
293	Me	H	A1	J5	S
294	Me	H	A1	J6	S
295	Me	H	A1	J7	S
296	Me	H	A1	J8	S
297	Me	H	A1	J9	S
298	Me	H	A1	J10	S
299	Me	H	A1	J11	S
300	Me	H	A1	J12	S
301	Me	H	A1	J13	S
302	Me	H	A1	J14	S
303	Me	H	A1	J15	S
304	Me	H	A1	J16	S
305	Me	H	A1	J17	S
306	Me	H	A1	J18	S
307	Me	H	A1	J19	S
308	Me	H	A1	J20	S
309	Me	H	A1	J21	S
310	Me	H	A1	J22	S
311	Me	H	A1	J23	S
312	Me	H	A1	J24	S

化合物编号	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	A	J	M
313	Me	H	A1	J25	S
314	Me	H	A1	J26	S
315	Me	H	A1	J27	S
316	Me	H	A1	J28	S
317	Me	H	A1	J29	S
318	Me	H	A1	J30	S
319	Me	H	A1	J31	S
320	Me	H	A1	J32	S
321	Me	H	A2	J1	S
322	Me	H	A2	J2	S
323	Me	H	A2	J3	S
324	Me	H	A2	J4	S
325	Me	H	A2	J5	S
326	Me	H	A2	J6	S
327	Me	H	A2	J7	S
328	Me	H	A2	J8	S
329	Me	H	A2	J9	S
330	Me	H	A2	J10	S
331	Me	H	A2	J11	S
332	Me	H	A2	J12	S
333	Me	H	A2	J13	S
334	Me	H	A2	J14	S
335	Me	H	A2	J15	S
336	Me	H	A2	J16	S

化合物编号	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	A	J	M
337	Me	H	A2	J17	S
338	Me	H	A2	J18	S
339	Me	H	A2	J19	S
340	Me	H	A2	J20	S
341	Me	H	A2	J21	S
342	Me	H	A2	J22	S
343	Me	H	A2	J23	S
344	Me	H	A2	J24	S
345	Me	H	A2	J25	S
346	Me	H	A2	J26	S
347	Me	H	A2	J27	S
348	Me	H	A2	J28	S
349	Me	H	A2	J29	S
350	Me	H	A2	J30	S
351	Me	H	A2	J31	S
352	Me	H	A2	J32	S
353	Me	H	A3	J1	S
354	Me	H	A3	J2	S
355	Me	H	A3	J3	S
356	Me	H	A3	J4	S
357	Me	H	A3	J5	S
358	Me	H	A3	J6	S
359	Me	H	A3	J7	S
360	Me	H	A3	J8	S

化合物编号	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	A	J	M
361	Me	H	A3	J9	S
362	Me	H	A3	J10	S
363	Me	H	A3	J11	S
364	Me	H	A3	J12	S
365	Me	H	A3	J13	S
366	Me	H	A3	J14	S
367	Me	H	A3	J15	S
368	Me	H	A3	J16	S
369	Me	H	A3	J17	S
370	Me	H	A3	J18	S
371	Me	H	A3	J19	S
372	Me	H	A3	J20	S
373	Me	H	A3	J21	S
374	Me	H	A3	J22	S
375	Me	H	A3	J23	S
376	Me	H	A3	J24	S
377	Me	H	A3	J25	S
378	Me	H	A3	J26	S
379	Me	H	A3	J27	S
380	Me	H	A3	J28	S
381	Me	H	A3	J29	S
382	Me	H	A3	J30	S
383	Me	H	A3	J31	S
384	Me	H	A3	J32	S

化合物编号	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	A	J	M
385	H	Me	A1	J1	S
386	H	Me	A1	J2	S
387	H	Me	A1	J3	S
388	H	Me	A1	J4	S
389	H	Me	A1	J5	S
390	H	Me	A1	J6	S
391	H	Me	A1	J7	S
392	H	Me	A1	J8	S
393	H	Me	A1	J9	S
394	H	Me	A1	J10	S
395	H	Me	A1	J11	S
396	H	Me	A1	J12	S
397	H	Me	A1	J13	S
398	H	Me	A1	J14	S
399	H	Me	A1	J15	S
400	H	Me	A1	J16	S
401	H	Me	A1	J17	S
402	H	Me	A1	J18	S
403	H	Me	A1	J19	S
404	H	Me	A1	J20	S
405	H	Me	A1	J21	S
406	H	Me	A1	J22	S
407	H	Me	A1	J23	S
408	H	Me	A1	J24	S

化合物编号	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	A	J	M
409	H	Me	A1	J25	S
410	H	Me	A1	J26	S
411	H	Me	A1	J27	S
412	H	Me	A1	J28	S
413	H	Me	A1	J29	S
414	H	Me	A1	J30	S
415	H	Me	A1	J31	S
416	H	Me	A1	J32	S
417	H	Me	A2	J1	S
418	H	Me	A2	J2	S
419	H	Me	A2	J3	S
420	H	Me	A2	J4	S
421	H	Me	A2	J5	S
422	H	Me	A2	J6	S
423	H	Me	A2	J7	S
424	H	Me	A2	J8	S
425	H	Me	A2	J9	S
426	H	Me	A2	J10	S
427	H	Me	A2	J11	S
428	H	Me	A2	J12	S
429	H	Me	A2	J13	S
430	H	Me	A2	J14	S
431	H	Me	A2	J15	S
432	H	Me	A2	J16	S



化合物编号	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	A	J	M
433	H	Me	A2	J17	S
434	H	Me	A2	J18	S
435	H	Me	A2	J19	S
436	H	Me	A2	J20	S
437	H	Me	A2	J21	S
438	H	Me	A2	J22	S
439	H	Me	A2	J23	S
440	H	Me	A2	J24	S
441	H	Me	A3	J25	S
442	H	Me	A2	J26	S
443	H	Me	A2	J27	S
444	H	Me	A2	J28	S
445	H	Me	A2	J29	S
446	H	Me	A2	J30	S
447	H	Me	A2	J31	S
448	H	Me	A2	J32	S
449	H	Me	A3	J1	S
450	H	Me	A3	J2	S
451	H	Me	A3	J3	S
452	H	Me	A3	J4	S
453	H	Me	A3	J5	S
454	H	Me	A3	J6	S
455	H	Me	A3	J7	S
456	H	Me	A3	J8	S

化合物编号	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	A	J	M
457	H	Me	A3	J9	S
458	H	Me	A3	J10	S
459	H	Me	A3	J11	S
460	H	Me	A3	J12	S
461	H	Me	A3	J13	S
462	H	Me	A3	J14	S
463	H	Me	A3	J15	S
464	H	Me	A3	J16	S
465	H	Me	A3	J17	S
466	H	Me	A3	J18	S
467	H	Me	A3	J19	S
468	H	Me	A3	J20	S
469	H	Me	A3	J21	S
470	H	Me	A3	J22	S
471	H	Me	A3	J23	S
472	H	Me	A3	J24	S
473	H	Me	A3	J25	S
474	H	Me	A3	J26	S
475	H	Me	A3	J27	S
476	H	Me	A3	J28	S
477	H	Me	A3	J29	S
478	H	Me	A3	J30	S
479	H	Me	A3	J31	S
480	H	Me	A3	J32	S

化合物编号	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	A	J	M
505	Me	Me	A1	J25	S
506	Me	Me	A1	J26	S
507	Me	Me	A1	J27	S
508	Me	Me	A1	J28	S
509	Me	Me	A1	J29	S
510	Me	Me	A1	J30	S
511	Me	Me	A1	J31	S
512	Me	Me	A1	J32	S
513	Me	Me	A2	J1	S
514	Me	Me	A2	J2	S
515	Me	Me	A2	J3	S
516	Me	Me	A2	J4	S
517	Me	Me	A2	J5	S
518	Me	Me	A2	J6	S
519	Me	Me	A2	J7	S
520	Me	Me	A2	J8	S
521	Me	Me	A2	J9	S
522	Me	Me	A2	J10	S
523	Me	Me	A2	J11	S
524	Me	Me	A2	J12	S
525	Me	Me	A2	J13	S
526	Me	Me	A2	J14	S
257	Me	Me	A2	J15	S
528	Me	Me	A2	J16	S

化合物编号	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	A	J	M
529	Me	Me	A2	J17	S
530	Me	Me	A2	J18	S
531	Me	Me	A2	J19	S
532	Me	Me	A2	J20	S
533	Me	Me	A2	J21	S
534	Me	Me	A2	J22	S
535	Me	Me	A2	J23	S
536	Me	Me	A2	J24	S
537	Me	Me	A2	J25	S
538	Me	Me	A2	J26	S
539	Me	Me	A2	J27	S
540	Me	Me	A2	J28	S
541	Me	Me	A2	J29	S
542	Me	Me	A2	J30	S
543	Me	Me	A2	J31	S
544	Me	Me	A2	J32	S
545	Me	Me	A3	J1	S
546	Me	Me	A3	J2	S
547	Me	Me	A3	J3	S
548	Me	Me	A3	J4	S
549	Me	Me	A3	J5	S
550	Me	Me	A3	J6	S
551	Me	Me	A3	J7	S
552	Me	Me	A3	J8	S

化合物编号	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	A	J	M
481	Me	Me	A1	J1	S
482	Me	Me	A1	J2	S
483	Me	Me	A1	J3	S
484	Me	Me	A1	J4	S
485	Me	Me	A1	J5	S
486	Me	Me	A1	J6	S
487	Me	Me	A1	J7	S
488	Me	Me	A1	J8	S
489	Me	Me	A1	J9	S
490	Me	Me	A1	J10	S
491	Me	Me	A1	J11	S
492	Me	Me	A1	J12	S
493	Me	Me	A1	J13	S
494	Me	Me	A1	J14	S
495	Me	Me	A1	J15	S
496	Me	Me	A1	J16	S
497	Me	Me	A1	J17	S
498	Me	Me	A1	J18	S
499	Me	Me	A1	J19	S
500	Me	Me	A1	J20	S
501	Me	Me	A1	J21	S
502	Me	Me	A1	J22	S
503	Me	Me	A1	J23	S
504	Me	Me	A1	J24	S

化合物编号	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	A	J	M
553	Me	Me	A3	J9	S
554	Me	Me	A3	J10	S
555	Me	Me	A3	J11	S
556	Me	Me	A3	J12	S
557	Me	Me	A3	J13	S
558	Me	Me	A3	J14	S
559	Me	Me	A3	J15	S
560	Me	Me	A3	J16	S
561	Me	Me	A3	J17	S
562	Me	Me	A3	J18	S
563	Me	Me	A3	J19	S
564	Me	Me	A3	J20	S
565	Me	Me	A3	J21	S
566	Me	Me	A3	J22	S
567	Me	Me	A3	J23	S
568	Me	Me	A3	J24	S
569	Me	Me	A3	J25	S
570	Me	Me	A3	J26	S
571	Me	Me	A3	J27	S
572	Me	Me	A3	J28	S
573	Me	Me	A3	J29	S
574	Me	Me	A3	J30	S
575	Me	Me	A3	J31	S
576	Me	Me	A3	J32	S

化合物编号	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	A	J	M
577	C1	C1	A1	J1	S
578	C1	C1	A1	J2	S
579	C1	C1	A1	J3	S
580	C1	C1	A1	J4	S
581	C1	C1	A1	J5	S
582	C1	C1	A1	J6	S
583	C1	C1	A1	J7	S
584	C1	C1	A1	J8	S
585	C1	C1	A1	J9	S
586	C1	C1	A1	J10	S
587	C1	C1	A1	J11	S
588	C1	C1	A1	J12	S
589	C1	C1	A1	J13	S
590	C1	C1	A1	J14	S
591	C1	C1	A1	J15	S
592	C1	C1	A1	J16	S
593	C1	C1	A1	J17	S
594	C1	C1	A1	J18	S
595	C1	C1	A1	J19	S
596	C1	C1	A1	J20	S
597	C1	C1	A1	J21	S
598	C1	C1	A1	J22	S
599	C1	C1	A1	J23	S
600	C1	C1	A1	J24	S

化合物编号	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	A	J	M
625	C1	C1	A2	J17	S
626	C1	C1	A2	J18	S
627	C1	C1	A2	J19	S
628	C1	C1	A2	J20	S
629	C1	C1	A2	J21	S
630	C1	C1	A2	J22	S
631	C1	C1	A2	J23	S
632	C1	C1	A2	J24	S
633	C1	C1	A2	J25	S
634	C1	C1	A2	J26	S
635	C1	C1	A2	J27	S
636	C1	C1	A2	J28	S
637	C1	C1	A2	J29	S
638	C1	C1	A2	J30	S
639	C1	C1	A2	J31	S
640	C1	C1	A2	J32	S
641	C1	C1	A3	J1	S
642	C1	C1	A3	J2	S
643	C1	C1	A3	J3	S
644	C1	C1	A3	J4	S
645	C1	C1	A3	J5	S
646	C1	C1	A3	J6	S
647	C1	C1	A3	J7	S
648	C1	C1	A3	J8	S



化合物编号	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	A	J	M
601	C1	C1	A1	J25	S
602	C1	C1	A1	J26	S
603	C1	C1	A1	J27	S
604	C1	C1	A1	J28	S
605	C1	C1	A1	J29	S
606	C1	C1	A1	J30	S
607	C1	C1	A1	J31	S
608	C1	C1	A1	J32	S
609	C1	C1	A2	J1	S
610	C1	C1	A2	J2	S
611	C1	C1	A2	J3	S
612	C1	C1	A2	J4	S
613	C1	C1	A2	J5	S
614	C1	C1	A2	J6	S
615	C1	C1	A2	J7	S
616	C1	C1	A2	J8	S
617	C1	C1	A2	J9	S
618	C1	C1	A2	J10	S
619	C1	C1	A2	J11	S
620	C1	C1	A2	J12	S
621	C1	C1	A2	J13	S
622	C1	C1	A2	J14	S
623	C1	C1	A2	J15	S
624	C1	C1	A2	J16	S

化合物编号	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	A	J	M
649	C1	C1	A3	J9	S
650	C1	C1	A3	J10	S
651	C1	C1	A3	J11	S
652	C1	C1	A3	J12	S
653	C1	C1	A3	J13	S
654	C1	C1	A3	J14	S
655	C1	C1	A3	J15	S
656	C1	C1	A3	J16	S
657	C1	C1	A3	J17	S
658	C1	C1	A3	J18	S
659	C1	C1	A3	J19	S
660	C1	C1	A3	J20	S
661	C1	C1	A3	J21	S
662	C1	C1	A3	J22	S
663	C1	C1	A3	J23	S
664	C1	C1	A3	J24	S
665	C1	C1	A3	J25	S
666	C1	C1	A3	J26	S
667	C1	C1	A3	J27	S
668	C1	C1	A3	J28	S
669	C1	C1	A3	J29	S
670	C1	C1	A3	J30	S
671	C1	C1	A3	J31	S
672	C1	C1	A3	J32	S

化合物编号	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	A	J	M
673	H	H	A1	J1	-
674	H	H	A1	J2	-
675	H	H	A1	J3	-
676	H	H	A1	J4	-
677	H	H	A1	J5	-
678	H	H	A1	J6	-
679	H	H	A1	J7	-
680	H	H	A1	J8	-
681	H	H	A1	J9	-
682	H	H	A1	J10	-
683	H	H	A1	J11	-
684	H	H	A1	J12	-
685	H	H	A1	J13	-
686	H	H	A1	J14	-
687	H	H	A1	J15	-
688	H	H	A1	J16	-
689	H	H	A1	J17	-
690	H	H	A1	J18	-
691	H	H	A1	J19	-
692	H	H	A1	J20	-
693	H	H	A1	J21	-
694	H	H	A1	J22	-
695	H	H	A1	J23	-
696	H	H	A1	J24	-

化合物编号	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	A	J	M
697	H	H	A1	J25	-
698	H	H	A1	J26	-
699	H	H	A1	J27	-
700	H	H	A1	J28	-
701	H	H	A1	J29	-
702	H	H	A1	J30	-
703	H	H	A1	J31	-
704	H	H	A1	J32	-
705	H	H	A2	J1	-
706	H	H	A2	J2	-
707	H	H	A2	J3	-
708	H	H	A2	J4	-
709	H	H	A2	J5	-
710	H	H	A2	J6	-
711	H	H	A2	J7	-
712	H	H	A2	J8	-
713	H	H	A2	J9	-
714	H	H	A2	J10	-
715	H	H	A2	J11	-
716	H	H	A2	J12	-
717	H	H	A2	J13	-
718	H	H	A2	J14	-
719	H	H	A2	J15	-
720	H	H	A2	J16	-

化合物编号	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	A	J	M
721	H	H	A2	J17	-
722	H	H	A2	J18	-
723	H	H	A2	J19	-
724	H	H	A2	J20	-
725	H	H	A2	J21	-
726	H	H	A2	J22	-
727	H	H	A2	J23	-
728	H	H	A2	J24	-
729	H	H	A2	J25	-
730	H	H	A2	J26	-
731	H	H	A2	J27	-
732	H	H	A2	J28	-
733	H	H	A2	J29	-
734	H	H	A2	J30	-
735	H	H	A2	J31	-
736	H	H	A2	J32	-
737	H	H	A3	J1	-
738	H	H	A3	J2	-
739	H	H	A3	J3	-
740	H	H	A3	J4	-
741	H	H	A3	J5	-
742	H	H	A3	J6	-
743	H	H	A3	J7	-
744	H	H	A3	J8	-

化合物编号	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	A	J	M
745	H	H	A3	J9	-
746	H	H	A3	J10	-
747	H	H	A3	J11	-
748	H	H	A3	J12	-
749	H	H	A3	J13	-
750	H	H	A3	J14	-
751	H	H	A3	J15	-
752	H	H	A3	J16	-
753	H	H	A3	J17	-
754	H	H	A3	J18	-
755	H	H	A3	J19	-
756	H	H	A3	J20	-
757	H	H	A3	J21	-
758	H	H	A3	J22	-
759	H	H	A3	J23	-
760	H	H	A3	J24	-
761	H	H	A3	J25	-
762	H	H	A3	J26	-
763	H	H	A3	J27	-
764	H	H	A3	J28	-
765	H	H	A3	J29	-
766	H	H	A3	J30	-
767	H	H	A3	J31	-
768	H	H	A3	J32	-

化合物编号	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	A	J	M
769	MeO	H	A1	J1	-
770	MeO	H	A1	J2	-
771	MeO	H	A1	J3	-
772	MeO	H	A1	J4	-
773	MeO	H	A1	J5	-
774	MeO	H	A1	J6	-
775	MeO	H	A1	J7	-
776	MeO	H	A1	J8	-
777	MeO	H	A1	J9	-
778	MeO	H	A1	J10	-
779	MeO	H	A1	J11	-
780	MeO	H	A1	J12	-
781	MeO	H	A1	J13	-
782	MeO	H	A1	J14	-
783	MeO	H	A1	J15	-
784	MeO	H	A1	J16	-
785	MeO	H	A1	J17	-
786	MeO	H	A1	J18	-
787	MeO	H	A1	J19	-
788	MeO	H	A1	J20	-
789	MeO	H	A1	J21	-
790	MeO	H	A1	J22	-
791	MeO	H	A1	J23	-
792	MeO	H	A1	J24	-

化合物编号	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	A	J	M
793	MeO	H	A1	J25	-
794	MeO	H	A1	J26	-
795	MeO	H	A1	J27	-
796	MeO	H	A1	J28	-
797	MeO	H	A1	J29	-
798	MeO	H	A1	J30	-
799	MeO	H	A1	J31	-
800	MeO	H	A1	J32	-
801	MeO	H	A2	J1	-
802	MeO	H	A2	J2	-
803	MeO	H	A2	J3	-
804	MeO	H	A2	J4	-
805	MeO	H	A2	J5	-
806	MeO	H	A2	J6	-
807	MeO	H	A2	J7	-
808	MeO	H	A2	J8	-
809	MeO	H	A2	J9	-
810	MeO	H	A2	J10	-
811	MeO	H	A2	J11	-
812	MeO	H	A2	J12	-
813	MeO	H	A2	J13	-
814	MeO	H	A2	J14	-
815	MeO	H	A2	J15	-
816	MeO	H	A2	J16	-



化合物编号	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	A	J	M
841	MeO	H	A3	J9	-
842	MeO	H	A3	J10	-
843	MeO	H	A3	J11	-
844	MeO	H	A3	J12	-
845	MeO	H	A3	J13	-
846	MeO	H	A3	J14	-
847	MeO	H	A3	J15	-
848	MeO	H	A3	J16	-
849	MeO	H	A3	J17	-
850	MeO	H	A3	J18	-
851	MeO	H	A3	J19	-
852	MeO	H	A3	J20	-
853	MeO	H	A3	J21	-
854	MeO	H	A3	J22	-
855	MeO	H	A3	J23	-
856	MeO	H	A3	J24	-
857	MeO	H	A3	J25	-
858	MeO	H	A3	J26	-
859	MeO	H	A3	J27	-
860	MeO	H	A3	J28	-
861	MeO	H	A3	J29	-
862	MeO	H	A3	J30	-
863	MeO	H	A3	J31	-
864	MeO	H	A3	J32	-

化合物编号	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	A	J	M
817	MeO	H	A2	J17	-
818	MeO	H	A2	J18	-
819	MeO	H	A2	J19	-
820	MeO	H	A2	J20	-
821	MeO	H	A2	J21	-
822	MeO	H	A2	J22	-
823	MeO	H	A2	J23	-
824	MeO	H	A2	J24	-
825	MeO	H	A2	J25	-
826	MeO	H	A2	J26	-
827	MeO	H	A2	J27	-
828	MeO	H	A2	J28	-
829	MeO	H	A2	J29	-
830	MeO	H	A2	J30	-
931	MeO	H	A2	J31	-
832	MeO	H	A2	J32	-
833	MeO	H	A3	J1	-
834	MeO	H	A3	J2	-
835	MeO	H	A3	J3	-
836	MeO	H	A3	J4	-
837	MeO	H	A3	J5	-
838	MeO	H	A3	J6	-
839	MeO	H	A3	J7	-
840	MeO	H	A3	J8	-

化合物编号	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	A	J	M
865	CN	H	A1	J1	-
866	CN	H	A1	J2	-
867	CN	H	A1	J3	-
868	CN	H	A1	J4	-
869	CN	H	A1	J5	-
870	CN	H	A1	J6	-
871	CN	H	A1	J7	-
872	CN	H	A1	J8	-
873	CN	H	A1	J9	-
874	CN	H	A1	J10	-
875	CN	H	A1	J11	-
876	CN	H	A1	J12	-
877	CN	H	A1	J13	-
878	CN	H	A1	J14	-
879	CN	H	A1	J15	-
880	CN	H	A1	J16	-
881	CN	H	A1	J17	-
882	CN	H	A1	J18	-
883	CN	H	A1	J19	-
884	CN	H	A1	J20	-
885	CN	H	A1	J21	-
886	CN	H	A1	J22	-
887	CN	H	A1	J23	-
888	CN	H	A1	J24	-

化合物编号	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	A	J	M
889	CN	H	A1	J25	-
890	CN	H	A1	J26	-
891	CN	H	A1	J27	-
892	CN	H	A1	J28	-
893	CN	H	A1	J29	-
894	CN	H	A1	J30	-
895	CN	H	A1	J31	-
896	CN	H	A1	J32	-
897	CN	H	A2	J1	-
898	CN	H	A2	J2	-
899	CN	H	A2	J3	-
900	CN	H	A2	J4	-
901	CN	H	A2	J5	-
902	CN	H	A2	J6	-
903	CN	H	A2	J7	-
904	CN	H	A2	J8	-
905	CN	H	A2	J9	-
906	CN	H	A2	J10	-
907	CN	H	A2	J11	-
908	CN	H	A2	J12	-
909	CN	H	A2	J13	-
910	CN	H	A2	J14	-
911	CN	H	A2	J15	-
912	CN	H	A2	J16	-

化合物编号	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	A	J	M
913	CN	H	A2	J17	-
914	CN	H	A2	J18	-
915	CN	H	A2	J19	-
916	CN	H	A2	J20	-
917	CN	H	A2	J21	-
918	CN	H	A2	J22	-
919	CN	H	A2	J23	-
920	CN	H	A2	J24	-
921	CN	H	A3	J25	-
922	CN	H	A2	J26	-
923	CN	H	A2	J27	-
924	CN	H	A2	J28	-
925	CN	H	A2	J29	-
926	CN	H	A2	J30	-
927	CN	H	A2	J31	-
928	CN	H	A2	J32	-
929	CN	H	A3	J1	-
930	CN	H	A3	J2	-
931	CN	H	A3	J3	-
932	CN	H	A3	J4	-
933	CN	H	A3	J5	-
934	CN	H	A3	J6	-
935	CN	H	A3	J7	-
936	CN	H	A3	J8	-

化合物编号	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	A	J	M
937	CN	H	A3	J9	-
938	CN	H	A3	J10	-
939	CN	H	A3	J11	-
940	CN	H	A3	J12	-
941	CN	H	A3	J13	-
942	CN	H	A3	J14	-
943	CN	H	A3	J15	-
944	CN	H	A3	J16	-
945	CN	H	A3	J17	-
946	CN	H	A3	J18	-
947	CN	H	A3	J19	-
948	CN	H	A3	J20	-
949	CN	H	A3	J21	-
950	CN	H	A3	J22	-
951	CN	H	A3	J23	-
952	CN	H	A3	J24	-
953	CN	H	A3	J25	-
954	CN	H	A3	J26	-
955	CN	H	A3	J27	-
956	CN	H	A3	J28	-
957	CN	H	A3	J29	-
958	CN	H	A3	J30	-
959	CN	H	A3	J31	-
960	CN	H	A3	J32	-

化合物编号	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	A	J	M
961	Me	Me	A1	J1	-
962	Me	Me	A1	J2	-
963	Me	Me	A1	J3	-
964	Me	Me	A1	J4	-
965	Me	Me	A1	J5	-
966	Me	Me	A1	J6	-
967	Me	Me	A1	J7	-
968	Me	Me	A1	J8	-
969	Me	Me	A1	J9	-
970	Me	Me	A1	J10	-
971	Me	Me	A1	J11	-
972	Me	Me	A1	J12	-
973	Me	Me	A1	J13	-
974	Me	Me	A1	J14	-
975	Me	Me	A1	J15	-
976	Me	Me	A1	J16	-
977	Me	Me	A1	J17	-
978	Me	Me	A1	J18	-
979	Me	Me	A1	J19	-
980	Me	Me	A1	J20	-
981	Me	Me	A1	J21	-
982	Me	Me	A1	J22	-
983	Me	Me	A1	J23	-
984	Me	Me	A1	J24	-

化合物编号	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	A	J	M
985	Me	Me	A1	J25	-
986	Me	Me	A1	J26	-
987	Me	Me	A1	J27	-
988	Me	Me	A1	J28	-
989	Me	Me	A1	J29	-
990	Me	Me	A1	J30	-
991	Me	Me	A1	J31	-
992	Me	Me	A1	J32	-
993	Me	Me	A2	J1	-
994	Me	Me	A2	J2	-
995	Me	Me	A2	J3	-
996	Me	Me	A2	J4	-
997	Me	Me	A2	J5	-
998	Me	Me	A2	J6	-
999	Me	Me	A2	J7	-
1000	Me	Me	A2	J8	-
1001	Me	Me	A2	J9	-
1002	Me	Me	A2	J10	-
1003	Me	Me	A2	J11	-
1004	Me	Me	A2	J12	-
1005	Me	Me	A2	J13	-
1006	Me	Me	A2	J14	-
1007	Me	Me	A2	J15	-
1008	Me	Me	A2	J16	-



化合物编号	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	A	J	M
1009	Me	Me	A2	J17	-
1010	Me	Me	A2	J18	-
1011	Me	Me	A2	J19	-
1012	Me	Me	A2	J20	-
1013	Me	Me	A2	J21	-
1014	Me	Me	A2	J22	-
1015	Me	Me	A2	J23	-
1016	Me	Me	A2	J24	-
1017	Me	Me	A3	J25	-
1018	Me	Me	A2	J26	-
1019	Me	Me	A2	J27	-
1020	Me	Me	A2	J28	-
1021	Me	Me	A2	J29	-
1022	Me	Me	A2	J30	-
1023	Me	Me	A2	J31	-
1024	Me	Me	A2	J32	-
1025	Me	Me	A3	J1	-
1026	Me	Me	A3	J2	-
1027	Me	Me	A3	J3	-
1028	Me	Me	A3	J4	-
1029	Me	Me	A3	J5	-
1030	Me	Me	A3	J6	-
1031	Me	Me	A3	J7	-
1032	Me	Me	A3	J8	-

化合物编号	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	A	J	M
1033	Me	Me	A3	J9	-
1034	Me	Me	A3	J10	-
1035	Me	Me	A3	J11	-
1036	Me	Me	A3	J12	-
1037	Me	Me	A3	J13	-
1038	Me	Me	A3	J14	-
1039	Me	Me	A3	J15	-
1040	Me	Me	A3	J16	-
1041	Me	Me	A3	J17	-
1042	Me	Me	A3	J18	-
1043	Me	Me	A3	J19	-
1044	Me	Me	A3	J20	-
1045	Me	Me	A3	J21	-
1046	Me	Me	A3	J22	-
1047	Me	Me	A3	J23	-
1048	Me	Me	A3	J24	-
1049	Me	Me	A3	J25	-
1050	Me	Me	A3	J26	-
1051	Me	Me	A3	J27	-
1052	Me	Me	A3	J28	-
1053	Me	Me	A3	J29	-
1054	Me	Me	A3	J30	-
1055	Me	Me	A3	J31	-
1056	Me	Me	A3	J32	-

化合物编号	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	A	J	M
1057	H	MeO	A1	J1	S
1058	H	MeO	A1	J2	S
1059	H	MeO	A1	J3	S
1060	H	MeO	A1	J4	S
1061	H	MeO	A1	J5	S
1062	H	MeO	A1	J6	S
1063	H	MeO	A1	J7	S
1064	H	MeO	A1	J8	S
1065	H	MeO	A1	J9	S
1066	H	MeO	A1	J10	S
1067	H	MeO	A1	J11	S
1068	H	MeO	A1	J12	S
1069	H	MeO	A1	J13	S
1070	H	MeO	A1	J14	S
1071	H	MeO	A1	J15	S
1072	H	MeO	A1	J16	S
1073	H	MeO	A1	J17	S
1074	H	MeO	A1	J18	S
1075	H	MeO	A1	J19	S
1076	H	MeO	A1	J20	S
1077	H	MeO	A1	J21	S
1078	H	MeO	A1	J22	S
1079	H	MeO	A1	J23	S
1080	H	MeO	A1	J24	S

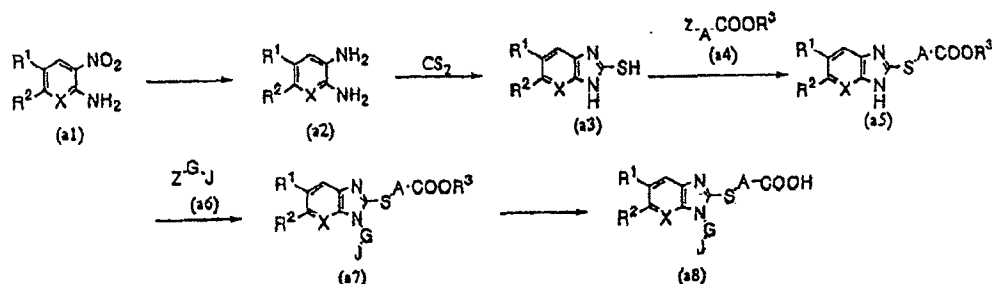
化合物编号	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	A	J	M
1081	H	MeO	A1	J25	S
1082	H	MeO	A1	J26	S
1083	H	MeO	A1	J27	S
1084	H	MeO	A1	J28	S
1085	H	MeO	A1	J29	S
1086	H	MeO	A1	J30	S
1087	H	MeO	A1	J31	S
1088	H	MeO	A1	J32	S
1089	H	MeO	A2	J1	S
1090	H	MeO	A2	J2	S
1091	H	MeO	A2	J3	S
1092	H	MeO	A2	J4	S
1093	H	MeO	A2	J5	S
1094	H	MeO	A2	J6	S
1095	H	MeO	A2	J7	S
1096	H	MeO	A2	J8	S
1097	H	MeO	A2	J9	S
1098	H	MeO	A2	J10	S
1099	H	MeO	A2	J11	S
1100	H	MeO	A2	J12	S
1101	H	MeO	A2	J13	S
1102	H	MeO	A2	J14	S
1103	H	MeO	A2	J15	S
1104	H	MeO	A2	J16	S

化合物编号	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	A	J	M
1105	H	MeO	A2	J17	S
1106	H	MeO	A2	J18	S
1107	H	MeO	A2	J19	S
1108	H	MeO	A2	J20	S
1109	H	MeO	A2	J21	S
1110	H	MeO	A2	J22	S
1111	H	MeO	A2	J23	S
1112	H	MeO	A2	J24	S
1113	H	MeO	A3	J25	S
1114	H	MeO	A2	J26	S
1115	H	MeO	A2	J27	S
1116	H	MeO	A2	J28	S
1117	H	MeO	A2	J29	S
1118	H	MeO	A2	J30	S
1119	H	MeO	A2	J31	S
1120	H	MeO	A2	J32	S
1121	H	MeO	A3	J1	S
1122	H	MeO	A3	J2	S
1123	H	MeO	A3	J3	S
1124	H	MeO	A3	J4	S
1125	H	MeO	A3	J5	S
1126	H	MeO	A3	J6	S
1127	H	MeO	A3	J7	S
1128	H	MeO	A3	J8	S

化合物编号	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	A	J	M
1129	H	MeO	A3	J9	S
1130	H	MeO	A3	J10	S
1131	H	MeO	A3	J11	S
1132	H	MeO	A3	J12	S
1133	H	MeO	A3	J13	S
1134	H	MeO	A3	J14	S
1135	H	MeO	A3	J15	S
1136	H	MeO	A3	J16	S
1137	H	MeO	A3	J17	S
1138	H	MeO	A3	J18	S
1139	H	MeO	A3	J19	S
1140	H	MeO	A3	J20	S
1141	H	MeO	A3	J21	S
1142	H	MeO	A3	J22	S
1143	H	MeO	A3	J23	S
1144	H	MeO	A3	J24	S
1145	H	MeO	A3	J25	S
1146	H	MeO	A3	J26	S
1147	H	MeO	A3	J27	S
1148	H	MeO	A3	J28	S
1149	H	MeO	A3	J29	S
1150	H	MeO	A3	J30	S
1151	H	MeO	A3	J31	S
1152	H	MeO	A3	J32	S

可以通过以下所示的合成方法(A)或合成方法(B)制备本发明的苯并咪唑衍生物(1), 其中 E 是 COOR<sup>3</sup> 和 M 是 S:

## 合成方法(A)



其中 Z 代表卤素或铵基, 并且 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、A、G、J 和 X 如上所定义。

也就是说, 通过还原 2-硝基苯胺衍生物(a1)的硝基得到邻-苯二胺化合物(a2)。与 CS<sub>2</sub> 反应并得到化合物(a3)后, 它与卤化酯衍生物(a4)反应得到(a5), 随后进一步与卤化衍生物或铵盐(a6)反应可以得到本发明的化合物(a7)。另外, 如果需要可以通过将其水解得到其中 R<sup>3</sup> 是氢原子的苯并咪唑衍生物(a8)。

根据常规催化还原的条件, 通过与氢气在室温到 100℃ 温度之间, 在催化剂如 Pd-C 存在下, 在酸性、中性或碱性条件下可以进行硝基的还原。另外, 它也可以通过在酸性条件下用锌或锡进行处理的方法, 或通过在中性或碱性条件下用锌粉的方法进行。

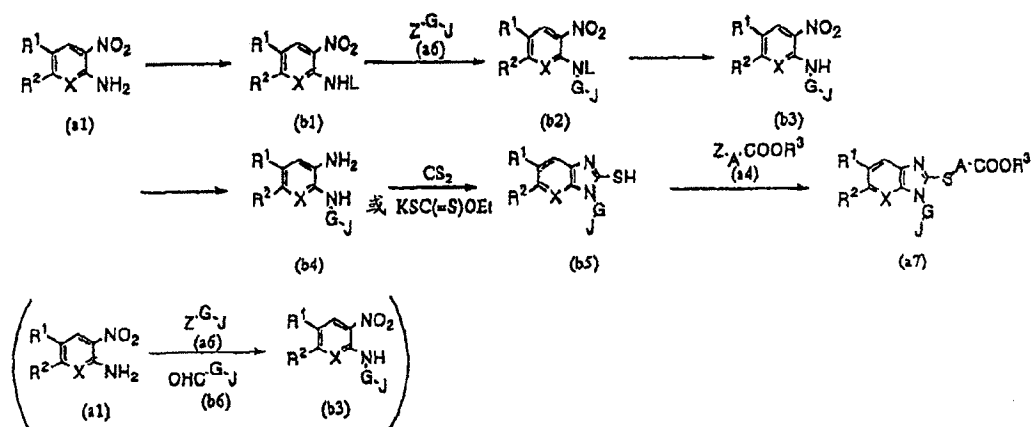
邻-苯二胺衍生物(a2)与 CS<sub>2</sub> 之间的反应可以根据例如在 The Journal of Organic Chemistry (J. Org. Chem.), 1954, 第 19 卷, 第 631-637 页(吡啶溶液)或在 Journal of Medical Chemistry (J. Med. Chem.), 1993, 第 36 卷, 第 1175-1187 页中所述的方法(乙醇溶液)进行。

硫代苯并咪唑化合物(a3)与卤代酯(a4)之间的反应可以根据常规 S-烷基化反应条件, 在 0℃-200℃ 之间的温度下, 在碱如 NaH、Et<sub>3</sub>N、NaOH 或 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 存在下搅拌进行。

硫代苯并咪唑化合物(a5)与卤化衍生物或铵盐(a6)之间的反应可以根据常规 N-烷基化或 N-酰基化反应条件, 通过在 0℃-200℃ 之间的温度下, 在碱如 NaH、Et<sub>3</sub>N、NaOH、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 或 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 存在下搅拌进行。

使用碱如氢氧化锂或酸如盐酸或三氟乙酸的水解方法优选用于羧基保护基团  $R^3$  的消除反应。

### 合成方法(B)

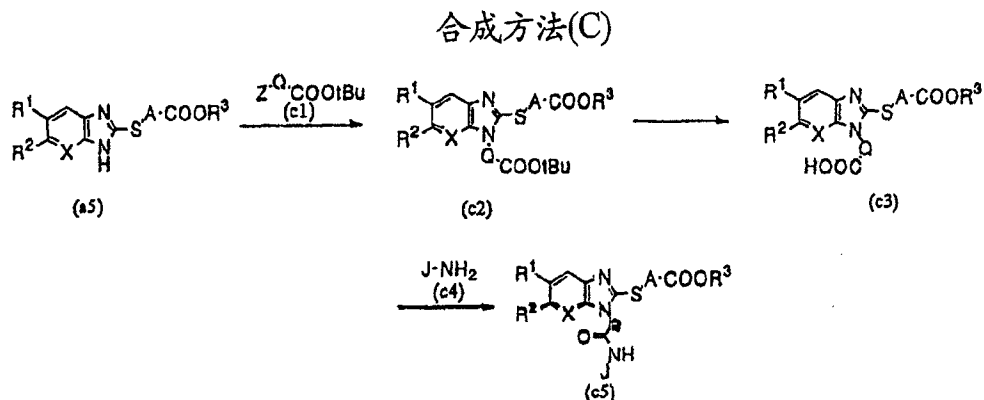


也就是说, 通过用合适的保护基团 L 保护 2-硝基苯胺衍生物(a1)的氨基得到(b1)。然后它与卤化衍生物或铵盐(a6)反应得到(b2), 并且通过除去保护基团 L 得到(b3)。通过将(b3)的硝基还原得到邻-苯二胺衍生物(b4)。使其与  $\text{CS}_2$  或  $\text{KSC(=S)OEt}$  反应并得到化合物(b5)后, 使其与卤化酯衍生物(a4)反应可以得到本发明的苯并咪唑衍生物(a7)。另外, 根据需要可以将其水解得到其中  $R^3$  是氢原子的本发明的苯并咪唑衍生物。

也可以通过未保护的卤化衍生物、铵盐(a6)或醛衍生物(b6)与 2-硝基苯胺衍生物(a1)反应直接得到化合物(b3)。保护基团 L 的实例包括三氟乙酰基、乙酰基、叔-丁氧基羰基和苄基。2-硝基苯胺衍生物(a1)与醛衍生物(b6)之间的反应可以在  $0^\circ\text{C}$ - $200^\circ\text{C}$  温度下, 在溶剂如乙醇、甲醇或二氯甲烷中, 使用多氢化合物如  $\text{LiAlH}_4$ 、 $\text{NaBH}_4$ 、 $\text{NaBH}_3\text{CN}$  或  $\text{NABH(OAc)}_3$  或还原剂如乙硼烷, 通过常规还原氨基化进行。另外, 邻-苯二胺衍生物(b4)与  $\text{CS}_2$  之间的反应可以以与合成方法(A)相同的方式进行, 而与  $\text{KSC(=S)OEt}$  的反应可以根据例如在 *Organic Synthesis (OS)*, 1963, 第 4 卷, 第 569-570 页中所述方法进行。其它反应可以以与合成方法(A)相同的方式进行。



可以根据以下合成方法(C)制备本发明的苯并咪唑衍生物(1), 在这种情况下, E 是  $\text{COOR}^3$ , M 是 S 和 G 是酰胺键:



5

其中, Q 代表亚甲基、亚苯基等, Z 代表卤素,  $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、A、J 和 X 如上所定义, 前提是在酸性条件下  $\text{R}^3$  是不活泼的保护基团如甲基或乙基。

10

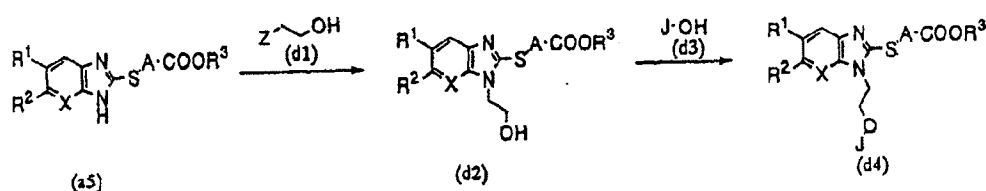
也就是说, 通过硫代苯并咪唑化合物(a5)与叔-丁基酯卤化衍生物(c1)反应得到化合物(c2)。然后在酸性条件下将其水解得到(c3)。然后使其与胺衍生物(c4)缩合可以得到本发明的化合物(c5)。另外, 根据需要可以将其水解得到其中  $\text{R}^3$  是氢原子的本发明的苯并咪唑衍生物。

15

使用缩合剂的一般方法用于缩合酰胺化的情况。缩合剂的实例包括 DCC、DIPC、EDC=WSCl、WSCl·HCl、BOP 和 DPPA, 它们可以单独或与 HONSu、HOBt 或 HOObt 混合使用。所述反应在  $0^\circ\text{C}$ - $200^\circ\text{C}$  的温度条件下, 在合适的溶剂如 THF、氯仿或叔-丁醇中进行。其它的反应可以以与合成方法(A)相同的方式进行。

可以根据以下合成方法(D)制备本发明的苯并咪唑衍生物(1), 在这种情况下 E 是  $\text{COOR}^3$ , M 是 S 和 G 具有一个醚键:

## 合成方法(D)



其中, Z 代表卤素,  $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、A、J 和 X 如上所定义。

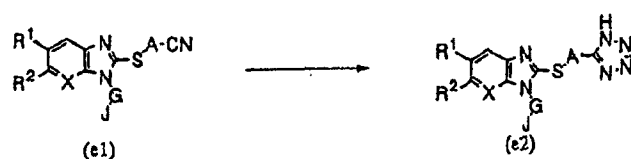
也就是说, 通过例如卤化醇衍生物(d1)与硫代苯并咪唑化合物(a5)反应得到化合物(d2)。然后它与酚衍生物(d3)反应可以得到本发明的化合物(d4)。另外, 根据需要可以将其水解得到其中  $\text{R}^3$  是氢原子的苯并咪唑衍生物。

通过 Mitsunobu 反应和相似的反应, 在  $0^\circ\text{C}$ - $200^\circ\text{C}$  温度条件下, 在合适的溶剂如 N-甲基吗啉或 THF 中, 使用磷化合物如三苯基磷或三丁基磷以及偶氮化合物如 DEAD 或 TMAD 进行醚化反应。其它的反应可以以与合成方法(A)相同的方式进行。

可以根据以下合成方法(E)制备本发明的苯并咪唑化合物(1), 在这种情况下 E 是四唑-5-基和 M 是 S:

15

## 合成方法(E)



其中,  $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、A、G、J 和 X 如上所定义。

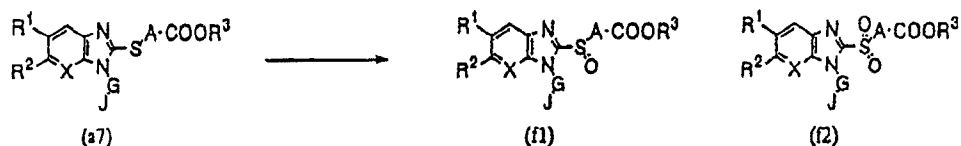
通过与多种叠氮化合物反应, 将腈形式(e1)转化为四唑形式(e2)。叠氮化合物的实例包括三烷基锡叠氮化合物如叠氮化三甲基锡、叠氮酸和其铵盐。当使用有机锡叠氮化合物时, 应该使用相对化合物(e1)约 1-4 摩尔的量。另外, 当使用叠氮酸或其铵盐时, 应该使用相对化合物(e1)1-5 摩尔量的叠氮化钠和氯化铵或叔胺如三乙胺。每一个反应在  $0^\circ\text{C}$ - $200^\circ\text{C}$

温度下, 通过使用溶剂如甲苯、苯或 DMF 进行。

根据以下合成方法(F)可以制备本发明的苯并咪唑衍生物(1), 在这种情况下 M 是 SO 或 SO<sub>2</sub>:

5

### 合成方法(F)



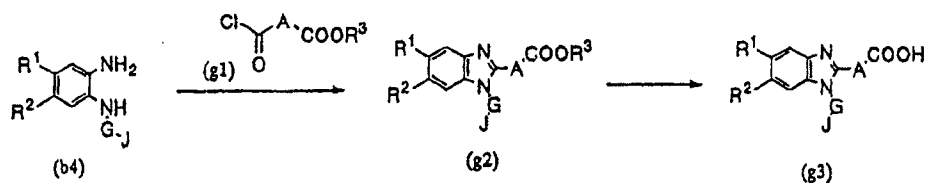
其中, R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、A、G、J 和 X 如上所定义。

也就是说, 通过苯并咪唑衍生物(a7)与过氧化物在合适的溶剂中反应得到亚砷衍生物(a7)和/或砷衍生物(f2)。所使用的过氧化物的实例包括过苯甲酸、间-氯代过苯甲酸、过乙酸和过氧化氢, 而所使用的溶剂的实例包括氯仿和二氯甲烷。对于化合物(a7)和过氧化物的使用比例没有具体的限制, 尽管所述比例应在大范围内适当地选择, 但一般优选使用约 1.2-5 摩尔。每一个反应一般在 0-50℃, 优选 0℃到室温下进行并且每一个反应通常在约 4-20 小时内完成。

15

可以根据以下合成方法(G)制备本发明的苯并咪唑衍生物(1), 在这种情况下 M 是单键:

### 合成方法(G)



20

其中, X、A、G、J 和 R<sup>3</sup> 如上所定义。

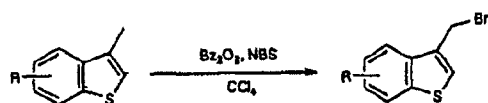
也就是说, 可以通过已知的酰氯衍生物(g1)与二胺化合物(b4)反应得到本发明的苯并咪唑衍生物(g2)。另外, 根据需要可以水解(g2)的-

COOR<sup>3</sup>以得到其中 R<sup>3</sup> 是氢原子的苯并咪唑衍生物(g3)。

此外, 在 Journal of Medical Chemistry(J, Med. Chem.), 1993,第 36 卷, 第 1175-1187 页中叙述了环化反应。

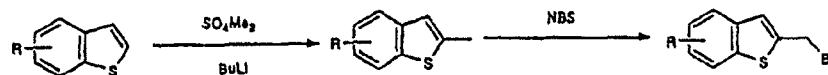
另外, 通过参考大量的出版物, 可以合成在合成方法(A)到(F)中所  
5 述的 Z-G-J。

例如, 通过参考以下文献和专利说明书, 可以合成苯并噻吩卤化衍生物。



10 J. Chem. Soc. (1965), 774

J. Chem. Soc. Perkin Trans 1, (1972), 3011



JACS, 74, 664, (1951); 美国专利 4282227

15 这些化合物也可以通过参考以下文献和专利说明书合成。也就是说, 这些化合物不仅可以通过以下文献所述的反应合成, 也可以通过一般反应如氧化还原或 OH 卤化作用的组合来合成。

J. Chem Soc, (1965), 774; Bull Chem Soc Jpn (1968), 41, 2215; 日本未  
审查专利公布号 10-298180; Sulfur Reports, (1999), 第 22 卷, 1-47; J Chem  
Soc comm., (1988), 888; J. Heterocyclic Chem., 19, 859, (1982); Synthetic  
20 Communication, (1991), 21, 959; Tetrahedron Letters, (1992), 第 33 卷, 第  
49 期, 7499; Synthetic Communications, (1993), 23(6), 743; 日本未审查  
专利公布号 2000-239270; J. Med. Chem., (1985), 28, 1896; Arch Pharm,  
(1975), 308, 7, 513; Khim Gerotsikl Soedin, (1973), 8, 1026; Bull. Chem. Soc.  
Jpn., (1997), 70, 891; J. Chem. Soc. Perkin I, (1973), 750; J. Chem. Soc. Chem.  
25 Comm., (1974), 849; J. Chem. Soc. Comm. (1972), 83.

尤其是, 在苯并噻吩 3 位上的羟甲基形式可以通过参考 J. Chem. Soc.

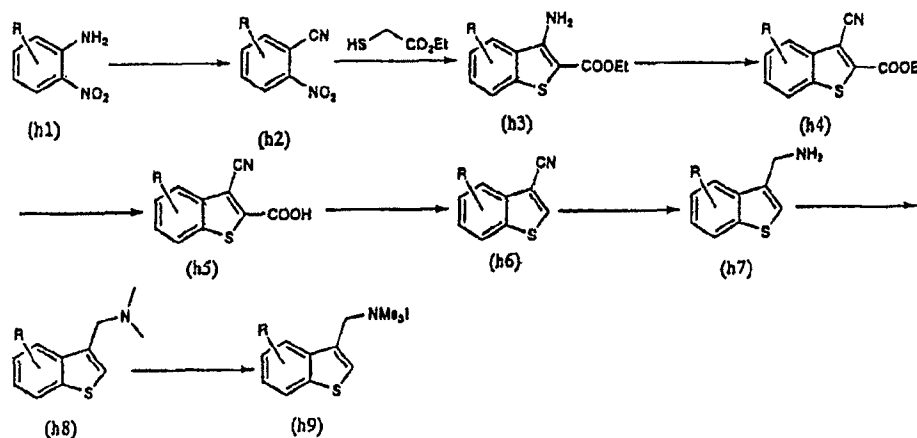
Chem. Comm., (1974), 849 容易地合成。

关于碘化物, Cl 和 Br 形式可以通过卤素与 NaI 等交换得到。

另外, 通过合适的胺如二甲基胺与前面提到的苯并噻吩卤化衍生物反应, 可以合成苯并噻吩的季胺盐衍生物。另外它也可用以下方法合成:

5

### 合成方法(H)



其中, R 代表一个或多个在以上所提及的 J 中的取代基, 取代基的数量为任选, 所述取代基可以是独立的取代基。

10 也就是说, 通过将 2-硝基苯胺衍生物(h1)的氨基转变为氰基形式(h2)并与 2-巯基乙酸乙酯反应得到环状苯并噻吩衍生物(h3)。此外, 通过将氨基氰化为氰基形式(h4), 随后酯水解得到羧酸(h5)。然后将所述羧酸脱羧基得到(h6)。接着, 将氰基还原转化为氨基形式(h7), 随后 N-二甲基化得到(h8), 然后通过 N-甲基化作用可以得到季胺盐(h9)。

15 通过使用如盐酸或亚硫酸钠将所述氨基转变为重氮基, 然后进一步与氯化铜(I)和氰化钾反应转变为氰基形式, 进行 2-硝基苯胺衍生物(h1)的氨基的氰化作用。

通过参考例如在 Synthetic Communications, 23(6), 743-748 (1993); 或 Farmaco, Ed. Sci., 43, 1165 (1988)中所述的方法, 通过与 2-巯基乙酸乙酯在合适的溶剂如 DMF 中, 在合适的碱性试剂存在下加热, 可以进行从

20

氰基形式(h2)到苯并噻吩衍生物(h3)的反应, 得到环状苯并噻吩衍生物(h3)。

对于(h3)的氰化作用而言, 通过氰化铜和亚硫酸叔-丁基酯在合适的溶剂如 DMSO 中, 在合适的温度条件下反应, 可以将(h3)转变为氰基形式(h4)。

通过常规使用的方法可以进行酯水解。例如, 在合适的溶剂如 THF-MeOH 中, 在合适的碱性试剂如氢氧化钠存在下, 通过酯水解可以得到羧酸(h5)。

通过在合适的溶剂如喹啉溶剂中, 在铜催化剂存在下加热, 可以进行所述羧酸的脱羧反应。

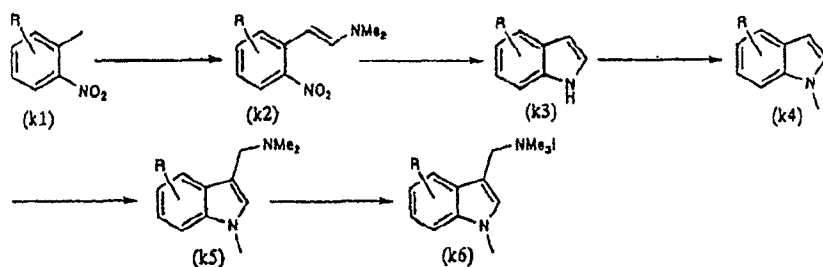
通过例如在合适的溶剂如 Et<sub>2</sub>O-THF 中, 在合适的温度条件下, 使用合适的还原剂如氢化铝锂, 可以将氰基还原为氨基得到氨基形式。

通过例如在甲酸或甲醛水溶液中加热, 可以进行所述氨基的甲基化。

通过例如与甲基碘在乙醇溶剂中反应, 可以将所述氨基转变为季铵盐。

根据例如以下方法可以合成吲哚季铵盐衍生物:

#### 合成方法(K)



其中, R 代表一个或更多个在以上所提及的 J 中的取代基, 取代基的数量为任选, 所述取代基可以是独立的取代基。

也就是说, 通过烯胺化作用将硝基形式(k1)转化为烯胺(k2), 随后根据 Reissert 的方法, 通过吲哚的环化转化为吲哚形式(k3)。此外, 根

据 N-二甲基化后的 Mannich 反应得到 3 位的二甲基氨基甲基形式(k5), 随后通过 N-甲基化作用可以得到季铵盐(k6)。

通过例如将间-硝基甲苯衍生物(k1)与 N,N-二甲基甲酰胺缩二甲醇和吡咯烷在合适的溶剂如 DMF 中一起加热, 可以进行所述烯胺化反应。

5 通过在室温下, 用氢气在 Raney 镍存在下、在合适的溶剂如甲苯中反应, 可以进行吲哚环化反应。

通过例如在 DMF 溶剂中加热, 使用叔丁醇钾或草酸二甲酯, 可以进行 N-甲基化。

10 通过例如使用 Mannich 反应并在室温下、在二噁烷-乙酸溶剂中, 使用甲醛水溶液或二甲基胺水溶液反应, 可以进行 3 位的二甲基氨基甲基化。

另外, 通过参考 Heterocycles, 第 22 卷, 第 1 期, 195, (1984) 的文献可以合成吲哚衍生物。

15 此外, 通过参考文献如 Heterocyclic Compound Chemistry, (Kondansha Scientific, H. Yamanaka 等) 中的其它参考文章, 可以合成苯并噻吩、吲哚和其它杂环卤化物和季铵盐。

20 根据需要, 也可以将本发明的苯并咪唑衍生物转化为医学上可接受的、无毒的阳离子盐。这些盐的实例包括碱金属离子如  $\text{Na}^+$  和  $\text{K}^+$ , 碱土金属离子如  $\text{Mg}^{2+}$  和  $\text{Ca}^{2+}$  和金属离子如  $\text{Al}^{3+}$  和  $\text{Zn}^{2+}$ , 以及有机碱如氨、三乙胺、1,2-乙二胺、丙二胺、吡咯烷、哌啶、哌嗪、吡啶、赖氨酸、胆碱、乙醇胺、N,N-二甲基乙醇胺、4-羟基哌啶、葡糖胺和 N-甲基葡糖胺。尤其优选  $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ 、 $\text{Ca}^{2+}$ 、赖氨酸、胆碱、N,N-二甲基乙醇胺和 N-甲基葡糖胺。

25 本发明的苯并咪唑衍生物强烈抑制人食糜酶活性。更准确地说,  $\text{IC}_{50}$  为 1000 nM 或更低, 优选 0.01 nM 或者大约 1000 nM, 更优选 0.05 nM 或者大约 500 nM。具有如此优越的人食糜酶抑制活性的本发明的苯并咪唑衍生物可以用作临床适用于多种疾病的预防药物和/或治疗药物。

本发明的苯并咪唑衍生物可以作为与药学上可接受的载体一起的药

用组合物(通过使所述药用组合物成为各种药物形式)口服或非口服给予。非口服给药的实例包括静脉内、皮下、肌内、经皮、直肠、鼻和眼内给药。

5 在口服制剂的情况下,所述药用组合物的药物形式的实例包括片剂、丸剂、颗粒剂、散剂、液体、悬浮液、糖浆和胶囊。

在此,对于制备片剂的方法而言,通过常规方法,使用药学上可接受的载体如溶媒、粘合剂或崩解剂可以制备片剂。通过常规方法,使用溶媒等,以与片剂相同的方式可以制备丸剂、颗粒剂和散剂。根据常规方法,使用甘油酯、醇、水或植物油可以制备液体剂、悬浮液和糖浆。  
10 通过将颗粒、粉末或液体等填充到由明胶等制成的胶囊中可以制备胶囊剂。

非口服制剂可以以注射剂的形式给药,在这种情况下通过静脉内、皮下或肌内给药。注射剂的实例包括其中将苯甲酸衍生物溶于水溶性液体剂如生理盐水中的情况,或者其中将其溶于由有机酯如植物油组成的  
15 非水性液体剂中的情况。

在经皮给药的情况下,可以使用如软膏或乳膏的药物形式。可以通过将苯甲酸衍生物与油或凡士林等混合制备软膏,可以将苯甲酸衍生物与乳化剂混合制备乳膏。

在直肠给药的情况下,可以使用明胶软胶囊等以栓剂形式给药。

20 在经鼻给药的情况下,可以使用由液体或粉末组合物组成的制剂。所使用的液体制剂的基质的实例包括水、盐水、磷酸盐缓冲液和乙酸盐缓冲液,并且也可以含有表面活性剂、抗氧化剂、稳定剂、防腐剂或增稠剂。粉末制剂的基质实例包括吸湿性基质如水溶性聚丙烯酸酯、纤维素低级烷基醚、聚乙二醇聚乙烷基吡咯烷酮、直链淀粉和 plurane,或水  
25 不溶性基质如纤维素、淀粉、蛋白质、橡胶和交联乙烯基聚合物,但是优选水溶性基质。另外,它们也可以作为混合物使用。此外,可以将抗氧化剂、着色剂、防腐剂、antiseptic 或防污水生物剂加入到粉末制剂中。所述液体制剂和粉末制剂可以通过使用喷雾器等给药。



在眼内给药的情况下，可以使用水性或非水性洗眼剂。水性洗眼剂可以使用无菌纯水或生理盐水作为溶剂。在仅使用无菌纯水作为溶剂的情况下，可以通过加入表面活性剂、聚合物增稠剂等，以水性悬浮洗眼剂的形式使用。另外，也可以通过加入增溶剂如非离子表面活性剂，以可溶性洗眼剂的形式使用。非水性洗眼剂可以使用用于注射的非水性溶剂作为溶剂，并且也可以以非水性悬浮洗眼剂的形式使用。

在以非洗眼剂的形式眼部给药的情况下，药物形式的实例包括眼用软膏、敷用液体、喷雾剂和附着剂。

另外，在由鼻或嘴吸入的情况下，通过与常规使用的药用溶媒混合，以溶液或悬浮液的形式作为例如气雾剂吸入本发明的苯并咪唑衍生物。另外，本发明的苯并咪唑衍生物可以以干粉的形式，使用吸入器以直接与肺接触的形式给药。

根据需要，可以将药学上容许的载体如等渗剂、防腐剂、antiseptics、保湿剂、缓冲剂、乳化剂、分散剂和稳定剂加入到这些不同的制剂中。

另外，根据需要，通过进行处理例如与消毒剂混合，用截留细菌过滤器过滤、加热或辐照，可将这些不同的制剂灭菌。或者，可以制备无菌固体制剂并在临用前溶于或悬浮在合适的无菌液体中后使用。

虽然本发明的苯并咪唑衍生物的剂量根据疾病的类型、给药途径和症状、病人的年龄、性别和体重等而变化，但是在口服给药的情况下，常规剂量为 1-500 mg/天/人，优选 10-300 mg/天/人，在非口服给药如静脉内、皮下、肌肉、经皮、直肠、鼻、眼内或吸入给药的情况下，常规剂量为 0.1-100 mg/天/人，优选 0.3-30 mg/天/人。

另外，在作为预防药使用本发明的苯并咪唑衍生物的情况下，它可以根据以前熟知的方法，根据每个症状给药。

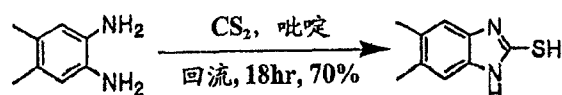
本发明的预防药和/或治疗药的目标疾病的实例包括呼吸性疾病如支气管哮喘、炎性和变应性疾病如变应性鼻炎、特应性皮炎和荨麻疹、心血管疾病如动脉硬化损害、血管收缩、外周循环紊乱、肾功能不全和心功能不全以及骨和软骨代谢性疾病如类风湿性关节炎和骨关节炎。

## 实施例

以下根据本发明的制备实例、实施例和试验实施例提供对本发明的详细说明。但是，在任何意义上本发明的范围都不受限于这些实施例。

### 5 [参考实施例 1]

#### 5,6-二甲基苯并咪唑-2-硫醇的制备



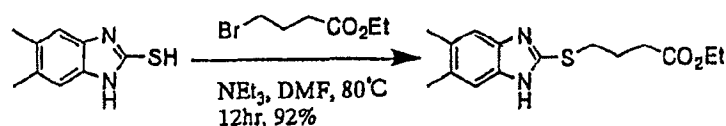
将 40 ml (0.66 mmol) 二硫化碳 加入到 4.5 g (33 mmol) 5,6-二甲基邻苯二胺的吡啶溶液(40 ml)中。将得到的溶液搅拌 18 小时(同时在加热下回流)后, 加入水随后用乙酸乙酯萃取。用无水硫酸镁干燥乙酸乙酯层后, 在减压下浓缩并在 80℃、减压下干燥 6 小时, 得到 4.1 g 目标化合物(产率: 70%)。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm): 12.30 (br, 1H), 6.91 (s, 2H), 2.21 (s, 6H)

15

### [参考实施例 2]

#### 4-(5,6-二甲基苯并咪唑-2-基硫基)丁酸乙酯的制备



20

将 35 μl (0.25 mmol) 三乙胺和 36 μl (0.25 mmol) 4-溴代丁酸乙酯加入到 36 mg (0.20 mmol)得到的 5,6-二甲基苯并咪唑-2-硫醇中。将得到的溶液在 80℃下搅拌 12 小时后, 加入水随后用乙醚萃取。用无水硫酸镁干燥乙醚层后, 将所述物质浓缩并将残余物经硅胶柱层析(己烷:乙酸乙酯=4:1)纯化, 得到 54 mg 目标化合物(产率: 92%)。通过使用 LC-MS 所

得分子量鉴定化合物进行所述化合物的确认。

计算值  $M = 292.12$ , 实测值  $(M+H)^+ = 293.40$

[参考实施例 3]

- 5 根据与参考实施例 2 相同的方法合成以下化合物。通过使用 LC-MS 所得分子量鉴定化合物进行所述化合物的确认。

4-(苯并咪唑-2-基硫基)丁酸乙酯

计算值  $M = 264.09$ , 实测值  $(M+H)^+ = 293.40$

4-(5,6-二氟代苯并咪唑-2-基硫基)丁酸乙酯

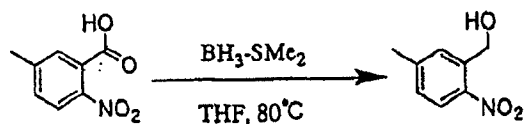
- 10 计算值  $M = 300.07$ , 实测值  $(M+H)^+ = 301.3$

[参考实施例 4]

3-溴代甲基-5-甲基苯并[b]噻吩的制备

步骤 1

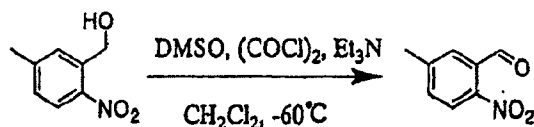
- 15 3-羟基甲基-对-硝基甲苯的制备



- 20 将 5.02 g (27.7 mmol) 5-甲基-2-硝基苯甲酸溶于 20 ml THF 中, 随后滴加 11.1 ml 10.2 M 硼烷二甲硫复合物并在  $80^\circ C$  下加热。1.5 小时后, 将 30 ml 1M 的盐酸滴加入到所述反应体系中, 同时用冰冷却并搅拌。然后将所述体系在减压下浓缩, 得到 100 ml 含水相, 随后用乙酸乙酯(100 ml x 2)萃取。用饱和盐水洗涤乙酸乙酯层后, 经硫酸镁干燥有机层, 随后在减压下浓缩并干燥, 得到 3.91 g 目标化合物(产率: 85 %)。

## 步骤 2

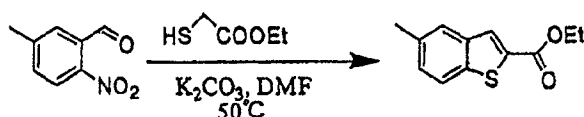
## 3-甲酰基-对-硝基甲苯的制备



- 5 将 5.5 ml (63.2 mmol) 草酰氯加入到 50 ml 二氯甲烷中并冷却至 -60 °C。20 分钟后，加入 9.13 ml (138.6 mmol) DMSO 并在 -60 °C 下搅拌，15 分钟后在 -60 °C 下加入在步骤 1 中得到的 3.91 g (23.3 mmol) 3-羟基甲基-对-硝基甲苯并搅拌。30 分钟后，在 -60 °C 下滴加入 45 ml 三乙胺，然后恢复到室温。在减压下浓缩后，将 0.1 M 盐酸加入到残余物中随后用乙酸乙酯(150 ml x 2)萃取。然后，用硫酸镁干燥有机层并在减压下浓缩，  
10 得到 5.02 g 目标化合物(粗品产率: 130 %)。

## 步骤 3

## 2-羧基乙基-5-甲基苯并[b]噻吩的制备

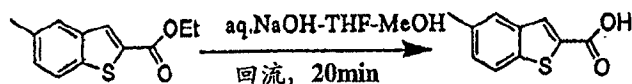


- 15 将在步骤 2 中得到的 5.02 g (63.2 mmol) 3-甲酰基-对-硝基甲苯溶于 50 ml DMF 中，随后加入 3.06 ml (28.1 mmol) 巯基乙酸乙酯和 4.85 g (35.1 mmol) 碳酸钾并在 50 °C 下搅拌。9.5 小时后，将温度升至 80 °C 随后再加热 100 分钟。反应完成后，将 250 ml 水加入到所述反应溶液中，随后用乙酸乙酯(100 ml x 3)萃取并用硫酸镁干燥。在减压下浓缩溶剂后，将残余物经硅胶柱层析(己烷:乙酸乙酯 = 8:1)纯化，随后再经硅胶柱层析(己烷:乙酸乙酯 = 10:1)纯化，得到 2.48 g (11.2 mmol) 目标化合物(产率: 48 %).
- 20

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (ppm): 7.98 (s, 1H), 7.73 (d, 1H,  $J = 8.28$  Hz), 7.65 (s, 1H), 7.27 (d, 1H,  $J = 8.32$  Hz), 4.39 (q, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.41 (s, 3H)

#### 步骤 4

#### 5 2-羧基-5-甲基苯并[b]噻吩的制备

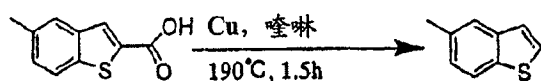


将 30 ml 甲醇、THF 和 2 M 氢氧化钠水溶液(1:1:1)的溶液加入到在步骤 3 中得到的 2.17 g (9.87 mmol) 2-羧基乙基-5-甲基苯并[b]噻吩中并回流。20 分钟后, 将所述溶液用酸中和, 随后在减压下浓缩并回收沉淀物。然后将该沉淀物用 50 ml 水洗涤并干燥, 得到 2.03 g (10.5 mmol) 目标化合物(粗品产率: 107 %).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (ppm): 7.94 (s, 1H), 7.74 (d, 1H,  $J = 8.56$  Hz), 7.69 (s, 1H), 7.27 (d, 1H,  $J = 8.30$  Hz), 2.47 (s, 3H)

#### 15 步骤 5

#### 5-甲基苯并[b]噻吩的制备

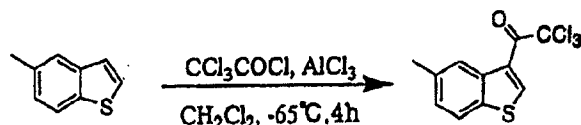


将在步骤 4 中得到的 2.03 g (9.87 mmol) 2-羧基-5-甲基苯并[b]噻吩溶于 10 ml 喹啉中, 随后加入 799.2 mg 铜粉并加热至  $190^\circ\text{C}$ 。100 分钟后, 将所述溶液冷却, 随后加入 40 ml 0.5 M 的盐酸并用乙酸乙酯(40 ml x 2)萃取。用 40 ml 水洗涤有机层, 然后经硫酸镁干燥。在减压下浓缩溶剂后, 经硅胶柱层析(己烷:乙酸乙酯 = 20:1)纯化, 得到 1.41 g (9.51 mmol) 目标化合物(从步骤 4 的两步产率: 96 %).

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (ppm): 7.76 (d, 1H,  $J = 8.24$  Hz), 7.62 (s, 1H), 7.40 (d, 1H,  $J = 5.44$  Hz), 7.24 (m, 1H), 7.17 (d, 1H,  $J = 8.24$  Hz), 2.47 (s, 3H)

## 步骤 6

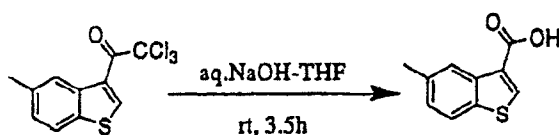
## 3-氯代甲基羧基-5-甲基苯并[b]噻吩的制备



- 5 将 10 ml 二氯甲烷加入到 1.33 g (9.97 mmol) 三氯化铝中, 随后用干冰和丙酮冷却至  $-65^{\circ}\text{C}$ 。10 分钟后, 滴加入 1.12 ml (10.0 mmol) 三氯代乙酰氯。再过 20 分钟后, 滴加 10 ml 含有在步骤 5 中得到的 1.41 g (9.51 mmol) 5-甲基苯并[b]噻吩的二氯甲烷溶液, 然后在约  $-65^{\circ}\text{C}$  下搅拌。1 小时 40 分钟后, 将温度升至  $-40^{\circ}\text{C}$ 。再经过 1 小时 10 分钟后, 将温度升至  $0^{\circ}\text{C}$ 。再经 1 小时 40 分钟后, 加入 10 ml 1M 盐酸并搅拌。将 20 ml
- 10 水加入所述反应体系中后, 经液体分离方法除去二氯甲烷层, 然后再用乙酸乙酯萃取含水层, 将含水层与二氯甲烷层合并, 然后在减压下浓缩。将得到的 3.2 g 残余物经硅胶柱层析(硅胶: 120 g, 己烷)纯化, 得到 686.7 mg (2.34 mmol) 目标化合物(产率: 24 %)。
- 15  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (ppm): 8.89 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.78 (d, 1H,  $J = 8.28$  Hz), 7.30 (d, 1H,  $J = 8.32$  Hz), 2.53 (s, 3H)

## 步骤 7

## 3-羧基-5-甲基苯并[b]噻吩的制备



- 20 将在步骤 6 中得到的 686.7 mg (2.34 mmol) 3-氯代甲基羧基-5-甲基苯并[b]噻吩溶于 2.0 ml THF 和 3.0 ml MeOH 中, 随后加入 2 ml 2 M 氢氧化钠水溶液并在室温下搅拌。2 小时 45 分钟后, 加入 5 ml 2 M 氢氧化钠水溶液, 随后加热至  $60^{\circ}\text{C}$ 。冷却 30 分钟后加入 10 ml 2 M 盐酸和 30
- 25

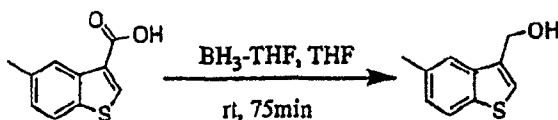
ml 水, 将该溶液用乙酸乙酯萃取, 然后在减压下浓缩并干燥, 得到 438.9 mg (2.28 mmol) 目标化合物(产率: 97 %).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (ppm): 8.44 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.74 (d, 1H,  $J = 8.04$  Hz), 7.22 (d, 1H,  $J = 8.28$  Hz), 2.50 (s, 3H)

5

#### 步骤 8

#### 3-羟基甲基-5-甲基苯并[b]噻吩的制备



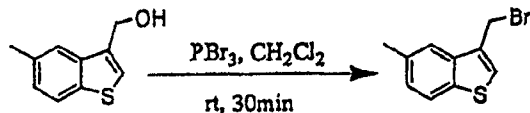
10 将在步骤 7 中得到的 438.9 mg (2.28 mmol) 3-羧基-5-甲基苯并[b]噻吩溶于 5 ml THF 中, 随后加入  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$  复合物溶液并在室温下搅拌。1 小时 15 分钟后, 加入 4 ml 2 M 盐酸并搅拌, 随后加入 50 ml 乙酸乙酯。将有机层用 30 ml 水洗涤并经硫酸镁干燥, 然后在减压下浓缩。将得到的残余物用 Biotage (己烷: 乙酸乙酯 = 4:1) 纯化, 得到 347.6 mg (1.95 mmol) 目标化合物(产率: 86 %).

15

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (ppm): 7.74 (d, 1H,  $J = 8.04$  Hz), 7.65 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.19 (d, 1H,  $J = 8.28$  Hz), 4.89 (s, 2H), 2.48 (s, 3H)

#### 步骤 9

#### 3-溴代甲基-5-甲基苯并[b]噻吩的制备



20 将在步骤 8 中得到的 326 mg (1.83 mmol) 3-羟基甲基-5-甲基苯并[b]噻吩溶于 10 ml 二氯甲烷中, 随后加入 0.262 ml 三溴化磷并在室温下搅拌。30 分钟后, 加入 30 ml 水, 然后搅拌 10 分钟并用二氯甲烷(30 ml x 2)萃取。然后在减压下浓缩有机层并干燥, 得到 397.5 mg (1.65 mmol) 目标

25

化合物(产率: 90 %).

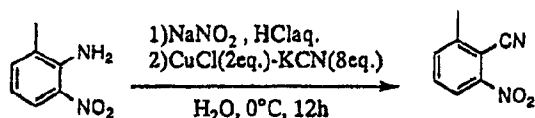
$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (ppm): 7.74-7.67 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.22 (d, 1H,  $J = 8.24$  Hz), 4.74 (s, 2H), 2.51 (s, 3H)

## 5 [参考实施例 5]

碘化((4-甲基苯并[b]噻吩-3-基)甲基)三甲基铵的制备

### 步骤 1

2-氨基-3-硝基甲苯的制备



- 10 将 76.07 g (500 mmol) 2-氨基-3-硝基甲苯加入到 100 g (990 mmol) 的 36 % 盐酸和 500 g 冰中, 随后在  $0^\circ\text{C}$  下剧烈搅拌。然后, 缓慢滴加 80 ml 含有 37.95 g (550 mmol) 亚硝酸钠的水溶液, 同时保持温度在  $0-5^\circ\text{C}$  之间。滴加完成后, 加入 100 ml 甲苯, 然后在  $0^\circ\text{C}$  下搅拌 30 分钟。将该反应溶液放置在冰- $\text{NaCl}$  浴中, 随后缓慢加入碳酸氢钠, 同时剧烈搅拌以便中和 pH 为约 6 (重氮盐溶液(1))。

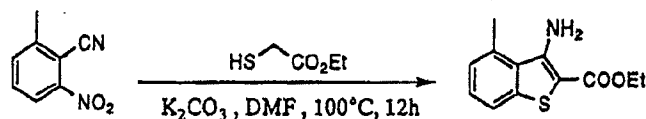
- 15 在  $0^\circ\text{C}$  下, 将含有 260.5 g (4000 mmol) 氰化钾的水溶液(550 ml) 缓慢加入到含有 99.0 g (1000 mmol) 氯化铜(I) 的水溶液(650 ml) 中, 搅拌 90 分钟, 然后加入 200 ml 乙酸乙酯。然后, 在 30 分钟内将以上所制备的重氮盐溶液(1)滴加到所述溶液中, 同时保持温度在  $0-5^\circ\text{C}$  之间。然后将所述溶液在冰浴中搅拌 12 小时, 然后加温至室温。用乙酸乙酯萃取反应溶液并用水洗涤有机层后, 经硫酸镁干燥, 随后在减压下浓缩溶剂。
- 20 然后将残余物经硅胶柱层析(己烷: 乙酸乙酯 = 20:1  $\rightarrow$  10:1  $\rightarrow$  7:1  $\rightarrow$  5:1  $\rightarrow$  3:1) 纯化, 得到 58.63 g (362 mmol) 目标化合物(产率: 72 %)。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (ppm): 7.68 (2H, m), 8.13 (1H, m), 2.715 (3H, s)



## 步骤 2

## 3-氨基-2-乙氧基羰基-4-甲基苯并[b]噻吩的制备

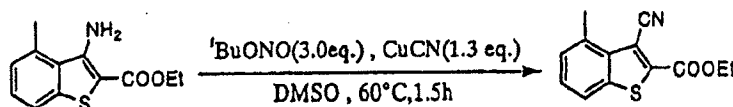


5 将含有在步骤 1 中得到的 58.63 g (362 mmol) 2-氰基-3-硝基甲苯、  
47.5 g (395 mmol) 2-巯基乙酸乙酯和 57.5 g (416 mmol) 碳酸钾的 DMF  
溶液(250 ml)在 100°C 下搅拌 12 小时。然后将该反应溶液在减压下浓缩  
以除去 DMF 到一定程度。加入水以溶解无机物,随后用乙酸乙酯萃取。  
用水洗涤有机层后,用硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩溶剂。然后将残  
10 余物经硅胶柱层析(己烷:乙酸乙酯 = 10:1)纯化,得到 62.86 g (267 mmol)  
的目标化合物(产率: 74 %)。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm): 7.54 (d, 1H), 7.29 (t, 1H), 7.03 (d, 1H),  
6.28 (s, 2H), 4.35 (q, 2H), 2.82 (s, 3H), 1.39 (t, 3H)

## 15 步骤 3

## 3-氨基-2-乙氧基羰基-4-甲基苯并[b]噻吩的制备



用氮置换了所述反应体系后,将 82.0 g (795 mmol) 亚硝酸叔丁酯  
和 30.9 g (345 mmol) 氰化铜加入到 250 ml DMSO 中并通过在 55°C 下搅  
20 拌 30 分钟使其溶解。此外,在 2 小时内缓慢滴加含有在步骤 2 中得到  
的 62.2 g (265 mmol) 3-氨基-2-乙氧基羰基-4-甲基苯并[b]噻吩的 DMSO  
溶液(100 ml),同时保持温度在 55°C。将该反应溶液加温至 60°C 并搅拌  
140 分钟后,将其冷却至 0°C,随后在 0°C 下缓慢加入水并搅拌 1 小时。  
然后将该反应溶液用硅藻土过滤以除去杂质,用二氯甲烷萃取并用水洗  
25 涤有机层后,用硫酸镁干燥,随后在减压下浓缩溶剂。然后,将残余物

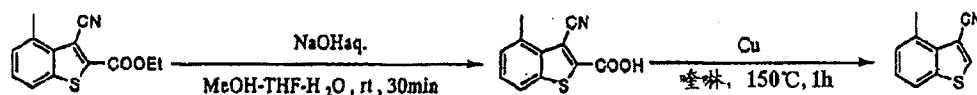
经硅胶柱层析(己烷:乙酸乙酯 = 20:1→15:1→10:1)纯化, 得到 15.59 g (63.6 mmol)的目标化合物(产率: 24 %).

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (ppm): 7.73 (d, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.30 (d, 1H), 4.50 (q, 2H), 2.95 (s, 3H), 1.47 (t, 3H)

5

#### 步骤 4

#### 3-氰基-4-甲基苯并[b]噻吩的制备



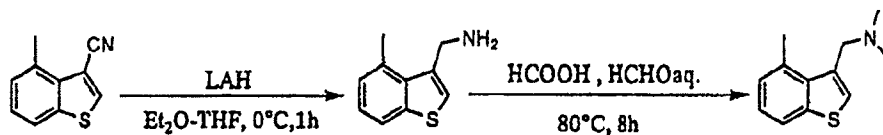
将在步骤 3 中得到的 15.59 g (63.6 mmol) 3-氰基-2-乙氧基羧基-4-甲基苯并[b]噻吩溶于甲醇(150 ml)、THF (150 ml)和水(150 ml)的混合物中, 然后加入 30 ml 5 M 氢氧化钠水溶液并在室温下搅拌 2 小时。在减压下浓缩溶剂后, 通过加入 1 M 盐酸使 pH 下降为 4, 用乙酸乙酯萃取并用水洗涤有机层后, 用硫酸镁干燥。然后在减压下浓缩溶剂得到 3-氰基-2-羧基-4-甲基苯并[b]噻吩。将它和 1.27 g (20 mmol)铜粉加入到 18 ml 喹啉中, 然后在 150°C 下搅拌 2 小时。所述反应溶液冷却后, 将其用硅藻土过滤并通过加入盐酸使滤液的 pH 值低于 3 以便将作为溶剂的喹啉转移到含水层中, 然后用乙酸乙酯萃取。用水洗涤有机层后, 用硫酸镁干燥并在减压下浓缩溶剂。然后将残余物经硅胶柱层析(己烷:乙酸乙酯 = 20:1)纯化, 得到 9.10 g (52.6 mmol)的目标化合物(两步的产率: 83 %).

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (ppm): 8.15 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.25 (d, 1H), 2.91 (s, 3H)

20

#### 步骤 5

#### 3-((N,N-二甲基氨基)甲基)-4-甲基苯并[b]噻吩的制备

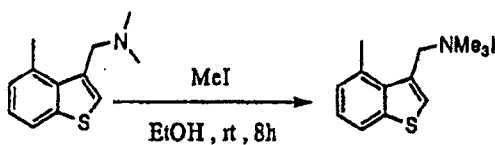


25

- 在 0℃下,于 15 分钟内,将含有在步骤 4 中得到的 9.10 g (52.6 mmol) 3-氨基-4-甲基苯并[b]噻吩的乙醚(20 ml)和 THF(20 ml)溶液滴加到 50 ml 的 2.0 g (53 mmol)氢化铝锂的乙醚悬浮液中后,将该溶液在室温下搅拌 30 分钟。当所述反应完成后,用盐酸处理在反应溶液中多余的 LAH,
- 5 然后加入氢氧化钠水溶液使成碱性。用碳酸钾饱和含水层后,用二氯甲烷萃取并用水洗涤有机层,用硫酸镁干燥。然后在减压下浓缩溶剂,得到 3-氨基甲基-4-甲基苯并[b]噻吩。顺序将 11.5 (250 mmol)甲酸和 10.0 g (123 mmol)的 37 %甲醛水溶液加入到所述溶液中,然后在 80℃下搅拌 5 小时。当所述反应完成后,将盐酸水溶液加入到该反应溶液中,在减压
- 10 下浓缩以除去甲酸和甲醛。然后加入氢氧化钠水溶液以使溶液碱化,随后用二氯甲烷萃取。用水洗涤有机层后,用硫酸镁干燥并在减压下浓缩溶剂。然后将残余物经硅胶柱层析(己烷:乙酸乙酯 = 10:1)纯化,得到 2.61 g (12.8 mmol)的目标化合物(两步的产率: 24 %)。通过 <sup>1</sup>H-NMR 鉴定进行化合物的确认。
- 15 <sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm): 7.66 (s, 1H), 7.26-7.09 (m, 3H), 3.65 (s, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.27 (s, 6H)

#### 步骤 6

碘化((4-甲基苯并[b]噻吩-3-基)甲基)三甲基铵的制备



20

- 将 3.69 g (26 mmol) 甲基碘加入到 20 ml 含有在步骤 5 中得到的 2.61 g (12.8 mmol) 3-((N,N-二甲基氨基)甲基)-4-甲基苯并[b]噻吩的乙醇溶液中,然后在室温下搅拌 18 小时。由于形成白色悬浮液,将过量的甲基碘和溶剂滤出后,用乙醇(10 ml x 2)和乙醚(10 ml x 3)洗涤,得到 3.08 g
- 25 (8.88 mmol)的目标化合物,为白色固体形式(产率: 69 %)。
- <sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, DMSO) (ppm): 8.19 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.36-7.25 (m,

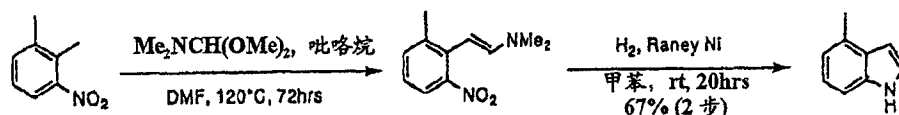
2H), 4.91 (s, 2H), 3.05 (s, 9H), 2.77 (s, 3H)

### [参考实施例 6]

#### 碘化((1,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)甲基铵的制备

##### 5 步骤 1

#### 4-甲基吡啶的制备

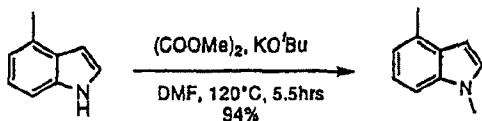


将 30.5 g (256 mmol) N,N-二甲基甲酰胺缩二甲醇和 10.9 g (153 mmol) 吡咯烷加入到 150 ml 含有 19.4 g (128 mmol) 的 2,3-二甲基硝基苯的 N,N-二甲基甲酰胺溶液中。将得到的溶液在 120°C 下搅拌 72 小时后，将其浓缩。将 100 ml 甲苯加入得到的棕色油状物中，然后加入 11 g 阮内镍 (50%，水性淤浆，pH > 9) 并搅拌。将反应容器内部用氢气置换，随后在室温、氢气氛下搅拌 20 小时。经硅藻土过滤所述反应溶液后，浓缩滤液，得到 30 g 黑色溶液。然后将其经硅胶柱层析(己烷:乙酸乙酯 = 10:1)纯化，得到 11.33 g (86 mmol) 目标化合物(两步骤的产率: 67%)。用 <sup>1</sup>H-NMR 鉴定进行所述化合物的确认。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm): 7.28-7.07 (m, 3H), 6.93 (m, 1H), 6.57 (m, 1H), 2.57 (s, 3H)

##### 20 步骤 2

#### 1,4-二甲基吡啶的制备

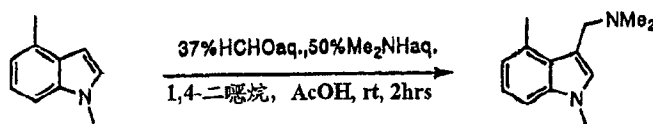


将 12.7 g (134 mmol)叔丁醇钾和 80 ml N,N-二甲基甲酰胺加入到预干燥的反应容器中。加入在步骤 1 中得到的 8.9 g (67.9 mmol) 4-甲基吲哚, 然后在室温下搅拌 35 分钟。将 15.8 g (134 mmol)草酸二甲酯加入其中, 然后在 120℃下搅拌 5 小时 30 分钟。在减压下浓缩后, 加入 200 ml 水, 然后用 1 M 盐酸处理将其酸化(pH=3), 然后用乙酸乙酯(200 ml x 2)萃取并用无水硫酸镁干燥。在减压下蒸馏出溶剂后, 将其经硅胶柱层析(己烷:乙酸乙酯 = 5:1)纯化, 得到 9.24 g (53 mmol)目标化合物(产率: 94 %)。用 <sup>1</sup>H-NMR 鉴定进行所述化合物的确认。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm): 7.25-7.09 (m, 2H), 7.03 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 6.49 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.55 (s, 3H)

### 步骤 3

#### 1,4-二甲基-3-(N,N-二甲基氨基甲基)吲哚的制备

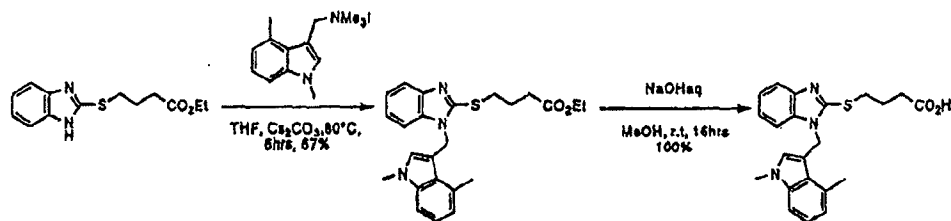


将 5.9 ml (72.0 mmol)的 37 %甲醛水溶液和 7.08 ml (78 mmol) 50 %二甲胺水溶液顺序加入到含有各 25 ml 的 1,4-二噁烷和乙酸的混合体系中。由于所述反应产生热, 冷却至室温后, 加入 10 ml 含有在步骤 2 中得到的 9.24 g (63.6 mmol) 1,4-二甲基吲哚的 1,4-二噁烷溶液, 然后在室温下搅拌 2 小时。将该反应溶液浓缩。然后, 将 5 M 氢氧化钠水溶液加入到残余物中使其碱化(pH=12)并使总容量为 100 ml, 然后用乙酸乙酯(100 ml x 2)萃取。用无水硫酸镁干燥有机层并在减压下浓缩, 得到 12.93 g (63.9 mmol)目标化合物(粗品产率: 100.4 %)。用 <sup>1</sup>H-NMR 鉴定进行所述化合物的确认。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm): 7.15-7.06 (m, 2H), 6.91 (m, 1H), 6.85 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.59 (s, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.27 (s, 6H)

## [实施例 1]

## 第 39 号化合物的制备



5 将 480 mg (2.49 mmol) 和 10 ml 四氢呋喃加入到预干燥的反应容器中。加入在参考实施例 3 中得到的 505 mg (1.91 mmol) 4-(苯并咪唑-2-基硫基)丁酸乙酯和 724 mg (2.10 mmol) 碘化((1,4-二甲基吲哚-3-基)甲基)三甲基铵, 随后在 80℃ 下搅拌 6 小时。将该溶液通过硅藻土过滤后, 在减压下浓缩。然后, 将残余物经硅胶柱层析(二氯甲烷:乙酸乙酯 = 8:1)纯化, 得到 540 mg (1.28 mmol) 4-(1-((1,4-二甲基吲哚-3-基)甲基)苯并咪唑-2-基硫基)丁酸乙酯(产率: 67%)。

然后将 2.0 ml 2 M 氢氧化钠水溶液加入到 6 ml 含有得到的 540 mg (1.28 mmol) 4-(1-((1,4-二甲基吲哚-3-基)甲基)苯并咪唑-2-基硫基)丁酸乙酯的甲醇溶液中。在室温下搅拌 16 小时后, 加入 6 M 盐酸以中止所述反应。经在减压下浓缩将溶剂除去到一定程度, 随后用乙酸乙酯萃取。用饱和盐水洗涤乙酸乙酯层后, 用无水硫酸镁干燥。在减压下蒸馏出溶剂后, 将其经硅胶柱层析(二氯甲烷:甲醇 = 8:1)纯化, 得到 502 mg (1.28 mmol) 目标化合物(产率: 100%)。通过使用 LC-MS 所得分子量鉴定化合物进行所述化合物的确认。

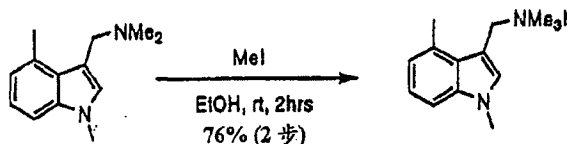
20 计算值  $M = 393.15$ , 实测值  $(M+H)^+ = 394.2$

## [实施例 2]

根据与实施例 1 相同的方法, 使用在参考实施例 2 或 3 中所述的化合物以及不同的季铵盐或通过参照参考实施例 4-6 和本文所述其它文献合成的卤化衍生物合成以下化合物和以下表中的化合物。通过使用 LC-

## 步骤 4

## 碘化((1,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)三甲基铵的制备



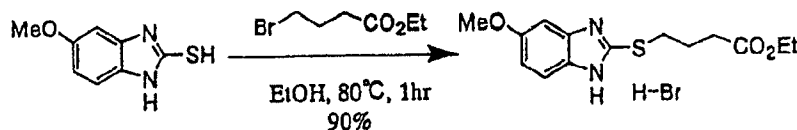
- 5 将在步骤 3 中得到的 12.93 g (63.6 mmol) 1,4-二甲基-3-(N,N-二甲基氨基甲基)吡啶溶于 60 ml 乙醇中, 然后加入 4.36 ml (70 mmol) 甲基碘。在室温下搅拌 2 小时后形成白色沉淀。然后将其过滤, 用 10 ml 乙醇洗涤两次并在真空中干燥, 得到 16.66 g (48.4 mmol) 目标化合物(两步产率: 76%)。通过使用  $^1\text{H-NMR}$  鉴定进行所述化合物的确认。

10  $^1\text{H-NMR}$  (270 MHz, DMSO) (ppm): 7.65 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.13 (t, 1H), 6.91 (d, 1H), 4.74 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.01 (s, 9H), 2.65 (s, 3H)

## [参考实施例 7]

## 4-(5-甲氧基苯并咪唑-2-基硫基)丁酸酯氢溴酸盐的制备

15



- 15 将 6.48 g (33.2 mmol) 4-溴代丁酸乙酯加入 10 ml 含有 5.0 g (27.7 mmol) 5-甲氧基苯并咪唑-2-硫醇的乙醇溶液中, 然后在 80°C 下搅拌 1 小时并加入 90 ml 乙酸乙酯。将该反应溶液恢复至室温并滤出所形成的结晶, 然后干燥得到 9.34 g 目标化合物(产率: 90%)。

20  $^1\text{H-NMR}$  (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm): 7.65 (d, 1H, J = 8.91 Hz), 7.24 (s, 1H), 7.00 (dd, 1H, J = 2.43, 8.91 Hz), 4.21 (q, 2H, J = 7.29 Hz), 3.83 (s, 3H), 3.74 (m, 2H), 2.61 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 1.30 (t, 3H, J = 7.29 Hz)

MS 所得分子量鉴定化合物进行所述化合物的确认。但是, 所述化合物中的一些使用与实施例 1 多少有点不同的条件来合成, 这些条件包括如使用 DMF 等作为溶剂并在偶合中使用碳酸钾作为碱, 在水解中使用 THF 和 EtOH 作为溶剂并且使用室温到 50℃ 的温度。

5       另外, 类似地合成以下化合物。

4-(1-(2-(1-甲基吡啶-3-基)乙基)苯并咪唑-2-基硫基)丁酸(第 1153 号化合物)

但是在这种情况下, 用 2-(1-甲基吡啶-3-基)乙醇的甲磺酸酯代替季铵盐和卤化衍生物。使用 LC-MS 进行所述化合物的鉴定。产率为 19 % (N-烷基化和酯水解两步)。

10

计算值  $M = 393.15$ , 实测值  $(M+H)^+ = 394.0$

4-(1-(4-甲基-7-氯代苯并[b]噻吩-3-基)甲基)苯并咪唑-2-基硫基)丁酸(第 1154 号化合物)

产率: 15 % (N-烷基化和酯水解两步)

15

计算值  $M = 430.06$ , 实测值  $(M+H)^+ = 431.2$

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz, DMSO- $d_6$ ) (ppm): 12.17 (br, 1H), 7.63 (d, 1H,  $J = 7.83$  Hz), 7.47-7.40 (m, 2H), 7.26 (d, 1H,  $J = 8.10$  Hz), 7.22-7.11 (m, 2H), 6.46 (s, 1H), 5.86 (s, 2H), 3.34 (t, 2H,  $J = 7.29$  Hz), 2.84 (s, 3H), 2.34 (t, 2H,  $J = 7.29$  Hz), 1.94 (m, 2H)

20

4-(1-(4-甲基-7-溴代苯并[b]噻吩-3-基)甲基)苯并咪唑-2-基硫基)丁酸(第 1155 号化合物)

产率: 56 % (N-烷基化和酯水解两步)

计算值  $M = 474.01$ , 实测值  $(M+H)^+ = 477.0$

25

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz, DMSO- $d_6$ ) (ppm): 12.18 (br, 1H), 7.63 (d, 1H,  $J = 7.56$  Hz), 7.53 (d, 1H,  $J = 7.56$  Hz), 7.46 (d, 1H,  $J = 7.56$  Hz), 7.22-7.11 (m, 3H), 6.46 (s, 1H), 5.85 (s, 2H), 3.34 (t, 2H,  $J = 7.29$  Hz), 2.83 (s, 3H), 2.34 (t, 2H,  $J = 7.29$  Hz), 1.97 (m, 2H)



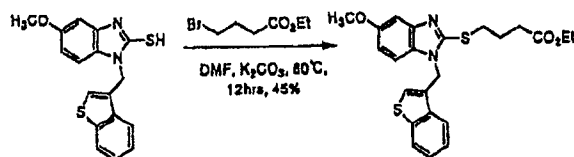
至室温后，滤出锌粉并在减压下浓缩滤液，随后用氯仿萃取。用 5 ml 饱和盐水洗涤有机层两次，然后用硫酸镁干燥，在减压下浓缩并干燥。得到 309 mg 棕色油状物。

接着，将得到的棕色油状物溶于 10 ml 乙醇中，随后加入 2.5 ml (42 mmol) 二硫化碳并回流。12 小时后，使该反应溶液恢复至室温并在减压下浓缩，然后加入 2 ml 乙醇并用超声波辐照使其破碎成细小的碎片，然后过滤。将得到的粉末用 2 ml 乙醇洗涤两次，然后干燥得到 120 mg (0.37 mmol) 1-((苯并噻吩-3-基)甲基)-5-甲氧基苯并咪唑-2-硫醇(两步的产率: 30 %)。

10

### 步骤 3

4-(1-((苯并噻吩-3-基)甲基)-5-甲氧基苯并咪唑-2-基硫基)丁酸乙酯的制备



15

将 101 mg (0.30 mmol) 1-((苯并噻吩-3-基)甲基)-5-甲氧基苯并咪唑-2-硫醇溶于 2 ml 二甲基甲酰胺中，随后加入 62 mg (0.45 mmol) 碳酸钾和 53 mg (0.40 mmol) 4-溴代丁酸乙酯并加热至  $80^\circ\text{C}$ 。12 小时后，将该反应溶液在减压下浓缩并用乙醚萃取，随后用 10 ml 饱和盐水洗涤有机层两次并且用硫酸镁干燥。然后在减压下浓缩溶剂并将残余物经硅胶柱层析(己烷:乙酸乙酯 = 1:1)纯化，得到 60 mg (0.136 mmol) 4-(1-((苯并噻吩-3-基)甲基)-5-甲氧基苯并咪唑-2-基硫基)丁酸乙酯(产率: 45 %)。

20

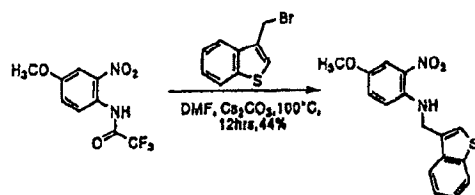
化合物号	计算值 M	实测值 (M+H) <sup>+</sup>	产率 (两步) %
35	393.15	394.2	10
36	393.15	394.2	15
37	393.15	394.1	25
38	393.15	394.1	19
39	393.15	394.2	67
40	407.17	408.2	3
41	413.10	414.3	74
42	397.13	398.3	26
43	409.15	410.1	3
44	455.17	456.2	1
45	517.18	518.1	8
46	413.10	414.1	53
47	397.13	398.1	56
48	409.15	410.3	81
49	404.13	405.2	31
50	409.15	410.1	24
52	382.08	383.2	65
54	416.04	417.3	100
56	396.10	397.3	63
58	396.10	397.1	95
59	416.04	417.1	44
63	410.11	411.3	33
514	408.17	408.3	83
519	421.18	422.2	36
521	441.13	442.3	58
532	410.11	411.3	65
534	444.07	445.3	80
536	424.13	425.3	73
538	424.13	425.2	11
615	461.07	462.0	89
628	450.00	451.0	78

## [实施例 3]

## 第 148 号化合物的制备

## 步骤 1

## ((苯并噻吩-3-基)甲基)(4-甲氧基-2-硝基苯基)胺的制备



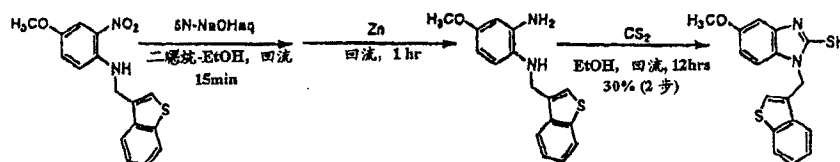
5

将 740 mg (2.8 mmol) 4-甲氧基-2-硝基三氟代乙酰苯胺溶于 5 ml 二甲基甲酰胺中，随后顺序加入 503 mg (3.64 mmol) 碳酸钾和 773 mg (3.4 mmol) 3-溴代甲基苯并噻吩并加热至  $100^\circ\text{C}$ 。12 小时后，加入 5 ml 5M 氢氧化钠水溶液并回流 1 小时。15 分钟后，将所述溶液冷却至室温，随后加入 10 ml 水并用氯仿萃取。用 25 ml 饱和盐水洗涤有机层两次并且用硫酸镁干燥后，在减压下浓缩并干燥。然后，将残余物经硅胶柱层析(己烷:乙酸乙酯 = 60:1)纯化，得到 400 mg ((苯并噻吩-3-基)甲基)(4-甲氧基-2-硝基苯基)胺，为橙色粉末(产率: 44%)。

15

## 步骤 2

## 1-((苯并噻吩-3-基)甲基)-5-甲氧基苯并咪唑-2-硫醇的制备

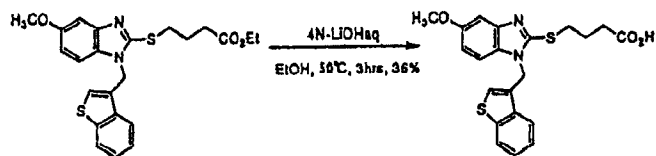


20

将 4 ml 乙醇和 4 ml 1,4-二噁烷加入到 400 mg (1.23 mmol) ((苯并噻吩-3-基)甲基)(4-甲氧基-2-硝基苯基)胺中，随后加入 0.34 ml 5M 氢氧化钠水溶液并加热回流。15 分钟后，将该反应溶液从油浴中移出，然后分次加入 320 mg (4.9 mmol) 锌粉。将该反应溶液再加热回流 1 小时。冷却

## 步骤 4

## 4-(1-((苯并噻吩-3-基)甲基)-5-甲氧基苯并咪唑-2-基硫基)丁酸的制备



5 将 60 mg (0.136 mmol) 4-(1-((苯并噻吩-3-基)甲基)-5-甲氧基苯并咪唑-2-基硫基)丁酸乙酯溶于 2 ml 甲醇中, 随后加入 0.5 ml 4M 氢氧化钠水溶液。在 50℃ 下搅拌 3 小时后, 加入 6 M 盐酸以使该反应停止, 随后减压下浓缩并用氯仿萃取。用饱和盐水洗涤有机层后, 用无水硫酸镁干燥。在减压下浓缩溶剂并将残余物经硅胶柱层析(乙酸乙酯)纯化, 得到 20 mg (0.048 mmol) 目标化合物(产率: 36%)。由用 LC-MS 所得分子量鉴定化合物进行所述化合物的确认。

计算值  $M = 412.09$ , 实测值  $(M+H)^+ = 413.1$

## [实施例 4]

## 15 第 135 号化合物的制备

根据与实施例 3 相同的方法得到所述目标化合物。

但是, 在所述相应步骤 1 的反应中使用碘化((1,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)三甲基铵。

用 LC-MS 所得分子量鉴定化合物进行所述化合物的确认。

20 计算值  $M = 423.16$ , 实测值  $(M+H)^+ = 424.3$

## 第 137 号化合物的制备

根据与实施例 3 相同的方法得到所述目标化合物。

但是, 在所述相应步骤 1 的反应中使用碘化((1-甲基-4-氯代吡啶-3-基)甲基)三甲基铵。

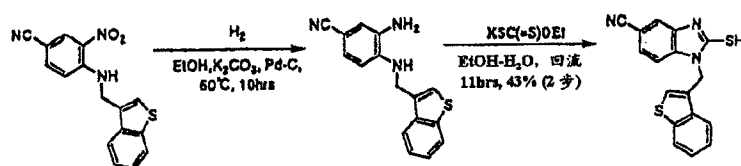
使用 LC-MS 所得分子量鉴定化合物进行所述化合物的确认。

计算值  $M = 443.11$ , 实测值  $(M+H)^+ = 444.3$

### [实施例 5]

#### 第 244 号化合物的制备

- 5 用与实施例 3 相同的方法得到目标化合物。但是, 使用 4-氰基-2-硝基三氟乙腈作为相应于步骤 1 的试剂。另外, 将 2-硝基苯胺衍生物还原为邻-苯二胺衍生物的步骤及将其环化为苯并咪唑-2-硫醇衍生物的步骤使用以下所述的方法进行。



- 10 将 10 ml 乙醇加入到 1.1 g (3.56 mmol) ((3-苯并噻吩基)甲基)(4-氰基-2-硝基苯基)胺中, 然后加入 2.4 g (17.8 mmol) 碳酸钾。用氮气置换所述反应体系后, 加入 220 mg 10 % 披钨碳, 随后用氢气置换该反应体系并加热至 60℃。

- 15 4 小时 30 分钟后, 加入附加量的 220 mg 10 % 披钨碳, 然后用氢气置换该反应体系并加热至 60℃。所述反应开始 5 小时 10 分钟后, 将该反应体系冷却至室温。然后将该反应溶液经硅藻土过滤并在减压下浓缩, 得到 0.93 g 液体残余物。接着将 0.93 g (2.63 mmol) ((2-苯并噻吩基)甲基)(2-氨基-4-甲基苯基)胺溶于 10 ml 乙醇和 2 ml 水中, 随后在加入 2.1 g (13.3 mmol) 乙基黄原酸钾后回流。11 小时后, 滴加 12.5 ml 40 % 乙酸水溶液。冷却至室温并在减压下浓缩后, 将残余物经硅胶柱层析(己烷: 丙酮 = 2:1)纯化, 得到 491.7 mg 1-((2-苯并噻吩基)甲基)-6-氰基苯并咪唑-2-硫醇(两步产率: 43 %)。通过使用  $^1\text{H-NMR}$  和 LC-MS 所得分子量鉴定化合物进行第 244 号化合物的确认。

计算值  $M = 407.08$ , 实测值  $(M+H)^+ = 408.2$

- 25  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (ppm): 7.94 (s, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.42 (m, 3H), 7.31 (d, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.56 (s, 2H), 3.35 (t, 2H), 2.47 (t, 2H)

2.15 (p, 2H)

### [实施例 6]

使用与实施例 5 相同的方法得到以下目标化合物。

#### 5 第 340 号化合物的制备

使用 4-甲基-2-硝基三氟代乙酰苯胺作为相对于步骤 1 的试剂。

通过使用 LC-MS 所得分子量鉴定化合物进行第 340 号化合物的确认。

计算值  $M = 396.10$ , 实测值  $(M+H)^+ = 397.0$

10

#### 第 436 号化合物的制备

使用 5-甲基-2-硝基三氟代乙酰苯胺作为相对于步骤 1 的试剂。

通过使用 LC-MS 所得分子量鉴定化合物进行第 436 号化合物的确认。

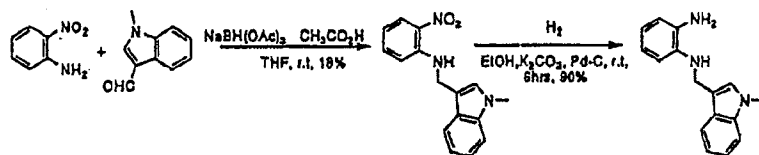
15 计算值  $M = 396.10$ , 实测值  $(M+H)^+ = 397.0$

### [实施例 7]

#### 第 34 号化合物的制备

##### 步骤 1

#### 20 ((1-甲基吲哚-3-基)甲基)(2-氨基苯基)胺的制备



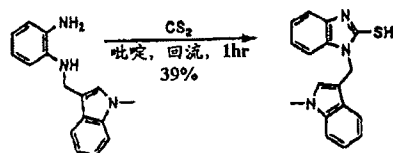
将 829 mg (6 mmol) 2-硝基苯胺和 1242 mg (7.8 mmol) 1-甲基吲哚甲醛溶于 20 ml 四氢呋喃中, 随后顺序加入 200  $\mu$ l 乙酸和 5087 mg (24 mmol)  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  并在室温下搅拌过夜。加入饱和碳酸氢钠水溶液后, 用乙酸乙酯萃取并用无水硫酸镁干燥, 蒸馏出溶剂并将残余物经硅胶柱层析

25

(己烷:乙酸乙酯 = 95:5)纯化, 得到 264 mg ((1-甲基吲哚-3-基)甲基)(2-硝基苯基)胺(产率: 18%)。将 264 mg (0.939 mmol) ((1-甲基吲哚-3-基)甲基)(2-硝基苯基)胺溶于 10 ml 乙醇中, 随后加入 50 mg (0.047 mmol) 10 % Pd-C 并在室温、氢气氛下搅拌 6 小时。所述反应完成后, 滤出 Pd-C 并在减压下蒸馏出溶剂, 得到 212 mg ((1-甲基吲哚-3-基)甲基)(2-氨基苯基)胺(产率: 90%)。

## 步骤 2

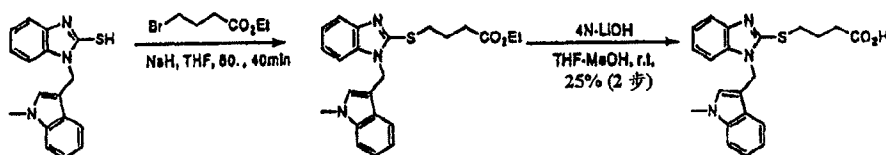
### 1-((1-甲基吲哚-3-基)甲基)苯并咪唑-2-硫醇的制备



将 212 mg (0.845 mmol) ((1-甲基吲哚-3-基)甲基)(2-氨基苯基)胺溶于 1 ml 吡啶中, 随后加入 1 ml (16.9 mmol) 二硫化碳并在氮气氛下回流 1 小时。蒸馏出溶剂, 随后经硅胶柱层析(己烷:乙酸乙酯 = 2:1)纯化, 得到 96 mg 1-((1-甲基吲哚-3-基)甲基)苯并咪唑-2-硫醇(产率: 39%)。

## 步骤 3

### 4-((1-((1-甲基吲哚-3-基)甲基)苯并咪唑-2-基硫基)丁基)丁酸的制备



将 12 mg (0.342 mmol) 氢氧化钠和 2 ml 四氢呋喃加入到预先干燥的反应容器中。然后将 50 mg (0.171 mmol) 1-((1-甲基吲哚-3-基)甲基)苯并咪唑-2-硫醇和 34  $\mu\text{l}$  (0.23 mmol) 4-溴代丁酸乙酯加入到该反应容器中, 随后在 60°C 下搅拌 40 分钟。然后加入水, 随后用乙酸乙酯萃取。用无水硫酸镁干燥乙酸乙酯层后, 在减压下浓缩反应溶液并将得到的残余物经

硅胶柱层析(己烷:乙酸乙酯 = 3:1)纯化, 得到 4-(1-((1-甲基咪唑-3-基)甲基)(苯并咪唑-2-基硫基)丁酸乙酯。接着, 将 0.25 ml 4M 氢氧化锂水溶液加入到 1 ml 的含该 4-(1-((1-甲基咪唑-3-基)甲基)(苯并咪唑-2-基硫基)丁酸乙酯和 0.5 ml 甲醇的四氢呋喃中。在室温下搅拌过夜后, 加入 6 M 盐酸以停止反应, 随后用乙酸乙酯萃取。用饱和盐水洗涤乙酸乙酯层后, 将其用无水硫酸镁干燥。然后在减压下蒸馏出溶剂, 得到 16 mg (0.042 mmol) 目标化合物(产率: 25 %)。

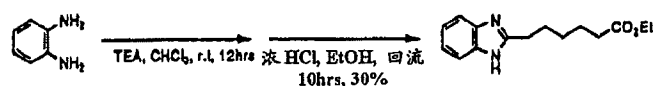
通过使用 LC-MS 所得分子量鉴定化合物进行所述化合物的确认。  
计算值  $M = 379.14$ , 实测值  $(M+H)^+ = 380.2$

### [实施例 8]

#### 第 743 号化合物的制备

##### 步骤 1

##### 5-(苯并咪唑-2-基)戊酸乙酯的制备

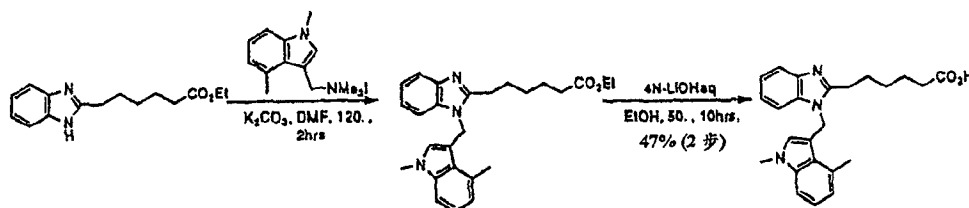


将 696  $\mu$ l (5.0 mmol) 三乙胺和 893 mg (5.0 mmol) 的 methyladipochloride 滴加到 10 ml 含有 540 mg (5.0 mmol) 邻-苯二胺的氯仿溶液中, 随后在室温下搅拌 12 小时。然后加入 20 ml 乙醇和 4 ml 浓盐酸, 随后搅拌 10 小时同时加热回流。然后, 将该反应溶液用 5 M 氢氧化钠水溶液中和, 随后用乙酸乙酯萃取。用水洗涤并在减压下浓缩后, 将残余物经硅胶柱层析(仅乙酸乙酯)纯化, 得到 359 mg 5-(苯并咪唑-2-基)戊酸乙酯(产率: 30 %)。



## 步骤 2

## 5-(1-((1,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)苯并咪唑-2-基)戊酸的制备

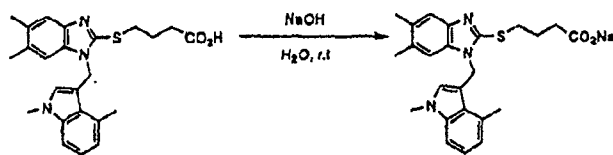


5 将 42 mg (0.3 mmol) 碳酸钾和 103 mg (0.3 mmol) 碘化((1,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)三甲基铵加入到 2 ml 含有 50 mg (0.2 mmol) 所得到的 5-(苯并咪唑-2-基)戊酸乙酯的 DMF 溶液中, 随后在 120°C 下搅拌 2 小时。将得到的溶液用二氯甲烷萃取, 用水洗涤并浓缩, 随后将残余物经柱层析(己烷:乙酸乙酯 = 1:2)纯化。然后将 5 ml 乙醇和 0.5 ml 4M 氢氧化钠水溶液加入到其中, 随后在 50°C 下搅拌 10 小时, 然后加入 6 M 盐酸以停止所述反应。用氯仿萃取该溶液, 用水洗涤并在减压下浓缩后, 将残余物经硅胶柱层析(氯仿:甲醇 = 10:1)纯化, 得到 35 mg 目标化合物(两步产率: 47%)。通过使用 LC-MS 所得分子量鉴定化合物进行所述化合物的确认。

15 计算值  $M = 375.19$ , 实测值  $(M+H)^+ = 376.5$

## [实施例 9]

## 第 519 号化合物钠盐的制备



20 将 11.9 ml (1.19 mmol) 的 0.1 M 氢氧化钠水溶液加入到 100 ml 含有 503 mg (1.19 mmol) 以上第 519 号化合物的水溶液中, 随后在室温下搅

拌。接着将该反应溶液冻干,得到 470 mg (1.05 mmol)所述钠盐(产率: 89 %).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm): 7.37 (s, 1H), 7.19 (d, 1H, J = 8.24 Hz), 7.09-7.01 (m, 2H), 6.80 (d, 1H, J = 7.09 Hz), 6.32 (s, 1H), 5.66 (s, 2H),  
5 3.59 (s, 3H), 3.26 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.95 (m, 2H), 1.81 (m, 2H)

#### [实施例 10]

根据与实施例 9 相同的方法,用各自相应的底物合成以下所述的化合物。  
10

#### 第 39 号化合物的钠盐

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm): 7.57 (d, 1H, J = Hz), 7.28 (d, 1H, J = 7 Hz), 7.20 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.15-7.00 (m, 3H), 6.77 (d, 1H, J = 7 Hz), 6.47  
15 (s, 1H), 5.69 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.31 (t, 2H, J = 7 Hz), 2.61 (s, 3H), 1.99 (t, 2H, J = 7 Hz), 1.84 (p, 2H, J = 7 Hz)

#### 第 52 号化合物的钠盐

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm): 7.97 (d, 1H), 7.91 (d, 1H, J = 6.76  
20 Hz), 7.57 (d, 1H, J = 7.75 Hz), 7.44-7.38 (m, 3H), 7.30 (s, 1H), 7.12 (m, 2H), 5.63 (s, 2H), 3.33 (m, 2H), 2.03 (m, 2H), 1.87 (m, 2H)

#### 第 135 号化合物的钠盐

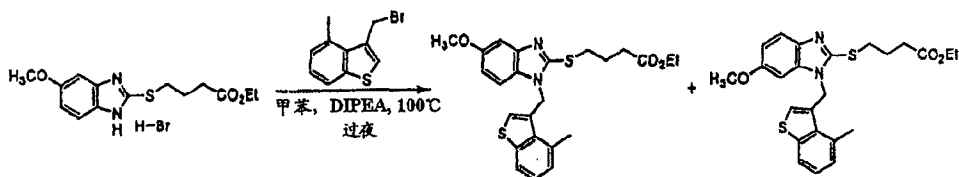
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm): 7.21-7.00 (m, 4H), 6.79 (d, 1H, J = 7.29 Hz), 6.67 (dd, 1H, J = 2.43, 8.91 Hz), 6.51 (s, 1H), 5.65 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.31 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.95 (m, 2H), 1.82 (m, 2H)  
25

#### 第 532 号化合物的钠盐

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm): 7.98 (d, 1H, J = 7.42 Hz), 7.90 (d, 1H, J = 6.43 Hz), 7.44-7.39 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.18 (m, 2H), 5.57 (s, 2H), 3.28  
30 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.99 (m, 2H), 1.84 (m, 2H)

## [实施例 10]

4-(1-((4-甲基苯并噻吩-3-基)甲基)-5-甲氧基苯并咪唑-2-基硫基)丁酸乙酯  
和 4-(1-((4-甲基苯并噻吩-3-基)甲基)-6-甲氧基苯并咪唑-2-基硫基)丁酸乙  
酯的制备



5

将 539 mg (1.44 mmol) 4-(5-甲氧基苯并咪唑-2-基硫基)丁酸乙酯悬  
浮在 4 ml 甲苯中, 随后加入 616  $\mu$ l (3.60 mmol) 二异丙基乙胺和 384 mg  
(1.59 mmol) 4-甲基-3-(溴代甲基)苯并[b]噻吩并在 100 $^{\circ}$ C 下加热。反应过  
夜后, 加入饱和碳酸氢钠, 随后用乙酸乙酯萃取。用水洗涤有机层, 随  
后用硫酸镁干燥并在减压下浓缩溶剂。将得到的残余物经硅胶柱层析(己  
烷:乙酸乙酯 = 4:1)纯化, 得到 114 mg 4-(1-((4-甲基苯并噻吩-3-基)甲基)-  
5-甲氧基苯并咪唑-2-基硫基)丁酸乙酯(产率: 17%)和 68 mg 4-(1-((4-甲基  
苯并噻吩-3-基)甲基)-6-甲氧基苯并咪唑-2-基硫基)丁酸乙酯(产率: 10  
%)。

15

4-(1-((4-甲基苯并噻吩-3-基)甲基)-5-甲氧基苯并咪唑-2-基硫基)丁酸乙酯  
 $^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (ppm): 7.71 (d, 1H,  $J = 7.56$  Hz), 7.62 (d, 1H,  $J =$   
8.64 Hz), 7.30-7.18 (m, 2H), 6.87 (dd, 1H,  $J = 2.43, 8.64$  Hz), 6.61 (d, 1H,  $J =$   
2.43 Hz), 6.42 (s, 1H), 5.74 (s, 2H), 4.10 (q, 2H,  $J = 7.29$  Hz), 3.75 (s, 3H),  
3.38 (t, 2H,  $J = 7.29$  Hz), 2.89 (s, 3H), 2.45 (t, 2H,  $J = 7.29$  Hz), 2.11 (m, 2H),  
1.23 (t, 3H,  $J = 7.29$  Hz)

20

4-(1-((4-甲基苯并噻吩-3-基)甲基)-6-甲氧基苯并咪唑-2-基硫基)丁酸乙酯  
 $^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (ppm): 7.70 (d, 1H,  $J = 8.10$  Hz), 7.29-7.17 (m,  
3H), 7.02 (d, 1H,  $J = 8.91$  Hz), 6.80 (dd, 1H,  $J = 2.43, 8.91$  Hz), 6.40 (s, 1H),  
5.74 (s, 2H), 4.11 (q, 2H,  $J = 7.29$  Hz), 3.87 (s, 3H), 3.42 (t, 2H,  $J = 7.02$  Hz),

25

2.88 (s, 3H), 2.46 (t, 2H,  $J = 7.29$  Hz), 2.10 (m, 2H), 1.23 (t, 3H,  $J = 7.29$  Hz)

### [实施例 11]

根据与实施例 10 相同的方法, 得到以下化合物。

5

4-(1-((5-甲基苯并噻吩-3-基)甲基)-5-甲氧基苯并咪唑-2-基硫基)丁酸乙酯  
(产率: 24 %)

10

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (ppm): 7.76 (d, 1H,  $J = 8.10$  Hz), 7.62 (s, 1H),  
7.58 (d, 1H,  $J = 8.64$  Hz), 7.25 (1H), 6.84 (dd, 1H,  $J = 2.43, 8.91$  Hz), 6.81 (s,  
1H), 6.65 (d, 1H,  $J = 2.16$  Hz), 5.47 (s, 2H), 4.11 (q, 2H,  $J = 7.02$  Hz), 3.74 (s,  
3H), 3.39 (t, 2H,  $J = 7.02$  Hz), 2.51 (s, 3H), 2.47 (t, 2H,  $J = 7.56$  Hz), 2.11 (m,  
2H), 1.24 (t, 3H,  $J = 7.02$  Hz)

15

4-(1-((5-甲基苯并噻吩-3-基)甲基)-6-甲氧基苯并咪唑-2-基硫基)丁酸乙酯  
(产率: 18 %)

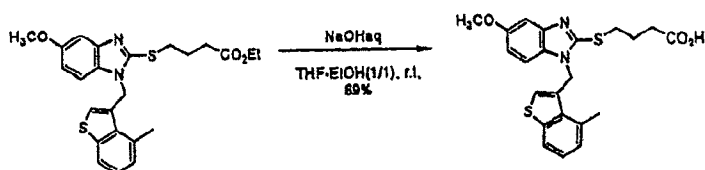
20

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (ppm): 7.75 (d, 1H,  $J = 8.10$  Hz), 7.60 (s, 1H),  
7.26-7.22 (m, 2H), 7.04 (d, 1H,  $J = 8.91$  Hz), 6.83 (s, 1H), 6.78 (dd, 1H,  $J =$   
2.43, 8.91 Hz), 5.47 (s, 2H), 4.12 (q, 2H,  $J = 7.02$  Hz), 3.84 (s, 3H), 3.43 (t, 2H,  
 $J = 7.29$  Hz), 2.50 (s, 3H), 2.48 (t, 2H,  $J = 7.29$  Hz), 2.12 (m, 2H), 1.24 (t, 3H,  
 $J = 7.02$  Hz)

### [实施例 12]

4-(1-((4-甲基苯并噻吩-3-基)甲基)-5-甲氧基苯并咪唑-2-基硫基)丁酸(第  
154 号化合物)

25



将在实施例 10 中得到的 84.7 mg (0.186 mmol) 4-(1-((4-甲基苯并噻

吩-3-基)甲基)-5-甲氧基苯并咪唑-2-基硫基)丁酸乙酯溶于 1 ml THF 和 1 ml 乙醇的混合溶剂中, 随后加入 1 ml 1M 氢氧化钠水溶液并在 40℃ 下搅拌 1 小时。所述反应完成后, 加入 1.5 ml 1M 盐酸, 随后在室温下搅拌 30 分钟。过滤得到的沉淀物, 用水洗涤, 用乙醇洗涤, 然后干燥得到 54.9 mg 目标化合物(产率: 69 %)。

LC-MS:

计算值  $M = 426.11$ , 实测值  $(M+H)^+ = 427.2$

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz, DMSO- $d_6$ ) (ppm): 7.80 (d, 1H,  $J = 7.29$  Hz), 7.60 (d, 1H,  $J = 8.91$  Hz), 7.31-7.20 (m, 3H), 6.95 (dd, 1H,  $J = 2.16, 8.91$  Hz), 6.53 (s, 1H), 5.94 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.37 (t, 2H,  $J = 7.29$  Hz), 2.86 (s, 3H), 2.34 (t, 2H,  $J = 7.29$  Hz), 1.90 (m, 2H)

#### [实施例 13]

根据与实施例 12 相同的方法, 合成以下化合物。

4-(1-((4-甲基苯并噻吩-3-基)甲基)-6-甲氧基苯并咪唑-2-基硫基)丁酸(第 1114 号化合物)

产率: 60 %

LC-MS:

计算值  $M = 426.11$ , 实测值  $(M+H)^+ = 427.2$

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz, DMSO- $d_6$ ) (ppm): 7.78 (d, 1H,  $J = 7.83$  Hz), 7.52 (d, 1H,  $J = 8.91$  Hz), 7.34-7.17 (m, 3H), 6.77 (dd, 1H,  $J = 2.34, 8.91$  Hz), 6.37 (s, 1H), 5.83 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.32 (t, 2H,  $J = 7.29$  Hz), 2.82 (s, 3H), 2.34 (t, 2H,  $J = 7.56$  Hz), 1.93 (m, 2H)

但是在该情况下, 所述反应完成后加入 1M 盐酸, 随后用氯仿萃取并且用水洗涤。然后用硫酸镁干燥, 随后在减压下浓缩溶剂并干燥, 得到目标化合物。

4-(1-((5-甲基苯并噻吩-3-基)甲基)-5-甲氧基苯并咪唑-2-基硫基)丁酸(第 152 号化合物)

产率: 63 %

LC-MS:

计算值  $M = 426.11$ , 实测值  $(M+H)^+ = 426.8$

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz, DMSO- $d_6$ ) (ppm): 7.88 (d, 1H,  $J = 8.64$  Hz), 7.76 (s, 1H), 7.58 (d, 1H,  $J = 8.64$  Hz), 7.28-7.24 (m, 3H), 6.94 (dd, 1H,  $J = 2.16, 8.64$  Hz), 5.72 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.40 (t, 2H,  $J = 7.29$  Hz), 2.42 (s, 3H), 2.36 (t, 2H,  $J = 7.29$  Hz), 1.92 (m, 2H)

4-(1-((5-甲基苯并噻吩-3-基)甲基)-6-甲氧基苯并咪唑-2-基硫基)丁酸(第1112号化合物)

产率: 79 %

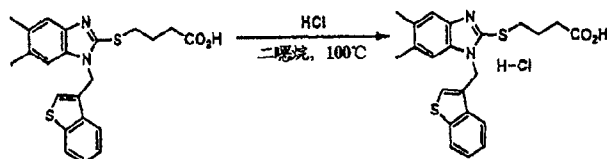
LC-MS:

计算值  $M = 426.11$ , 实测值  $(M+H)^+ = 427.0$

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz, DMSO- $d_6$ ) (ppm): 7.87 (d, 1H,  $J = 8.10$  Hz), 7.71 (s, 1H), 7.47 (d, 1H,  $J = 8.91$  Hz), 7.24 (m, 2H), 7.17 (d, 1H,  $J = 2.16$  Hz), 6.84 (dd, 1H), 5.64 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.38 (t, 2H,  $J = 7.02$  Hz), 2.41 (s, 3H), 2.37 (t, 2H,  $J = 7.56$  Hz), 1.95 (m, 2H)

[实施例 14]

第532号化合物的HCl盐的制备



将 1.5 ml 4M 盐酸/二噁烷溶液加入到 50 mg (0.122 mmol) 第532号化合物中, 随后在 100°C 下搅拌。所述反应完成后, 在减压下浓缩反应溶液, 得到 53 mg (1.05 mmol) 目标化合物(产率: 97 %)。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz, DMSO- $d_6$ ) (ppm): 8.00 (m, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.45-7.42 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 5.78 (s, 2H), 3.48 (t, 2H,  $J = 7.42$  Hz), 2.37 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.92 (t, 2H,  $J = 7.09$  Hz)

## [实施例 15]

## 第 56 号化合物的 HCl 盐的制备

根据与实施例 14 相同的方法, 得到所述目标化合物。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm): 7.87 (d, 1H, J = 8.08 Hz), 7.74 (s, 1H), 7.66 (d, 1H, J = 6.76 Hz), 7.58 (d, 1H, J = 8.74 Hz), 7.26 (m, 4H), 5.70 (s, 2H), 3.45 (t, 2H, J = 7.26 Hz), 2.42 (s, 3H), 2.39 (t, 2H, J = 7.26 Hz), 1.98 (m, 2H)

## [实施例 16]

## 10 重组人肥大细胞食糜酶的制备

根据 Urata 等 (Journal of Biological Chemistry, 第 266 卷, 第 17173 页(1991))的报告制备重组人肥大细胞食糜酶。也就是说, 通过肝素琼脂糖(Pharmacia)由用含有编码人肥大细胞食糜酶的 cDNA 的重组杆状病毒感染的昆虫细胞(Th5)的培养上清液纯化人肥大细胞食糜酶。另外, 根据 15 Murakami 等(Journal of Biological Chemistry, 第 270 卷, 第 2218 页(1995))的报告激活后, 用肝素琼脂糖纯化该人肥大细胞食糜酶, 得到活性人肥大细胞食糜酶。

## [实施例 17]

## 20 对重组人肥大细胞食糜酶的酶活性抑制的测定

将含有本发明化合物的 2 μl DMSO 溶液加入到 50 μl 含有在实施例 16 中得到的 1-5 ng 活性人肥大细胞食糜酶的缓冲液 A (0.5-3.0 M NaCl, 50 mM Tris-HCl, pH 8.0)中后, 加入作为底物的 50 μl 含有 0.5 mM 琥珀酰-丙氨酰-组氨酰-脯氨酰-苯基丙氨酰对硝基苯胺(Bacchem)的缓冲液 A 25 并且在室温下反应 5 分钟。测定在此期间在 405 nm 处吸光度的变化以便研究抑制活性。

结果, 观测第 39、56、58、59、63、148、154、519、532、534、536、538、615、1112 和 1114 号化合物显示 IC<sub>50</sub> 为 1 nM 到低于 10 nM 的抑制活性, 而观测第 34、38、41、42、52、54、135、137、152、244、

340、436、514、521 和 628 号化合物显示 IC<sub>50</sub> 为 10 nM 到 100 nM 的抑制活性。

正如以上所示，本发明的苯并咪唑衍生物显示出有效的食糜酶抑制活性。因此，已清楚地证实本发明的苯并咪唑衍生物是人食糜酶活性抑制剂，可以临床上用来预防和/或治疗许多涉及人食糜酶的疾病。

[实施例 18]

片剂的制备

制备具有如下单片组成的片剂。

第 39 号化合物	50 mg
乳糖	230 mg
马铃薯淀粉	80 mg
聚乙烷基吡咯烷酮	11 mg
硬脂酸镁	5 mg

将本发明的化合物(实施例的化合物)、乳糖和马铃薯淀粉混合，随后用 20 % 聚乙烷基吡咯烷酮的乙醇溶液均匀地润湿，通过 20 目筛，在 45℃ 下干燥并再通过 15 目筛。然后将以此种方法得到的颗粒与硬脂酸镁混合并压制成片剂。

[实施例 19]

在经胃内强迫喂饲给大鼠服药期间血浓度的测定

以 30 mg/kg 的剂量经胃内强迫喂饲给予禁食的雄性 SD 大鼠上述第 39、52 和 244 号化合物，给药后立即以及在给药后 30 分钟及 1、2 和 4 小时收集血样。收集血样后，立即将该血样分离成血清成分，通过常规固相萃取技术萃取本发明的化合物，将得到的样品使用 ODS 柱(用 32 % 乙腈-水-0.05 % TFA 作为第 52 和 244 号化合物的流动相，而 47 % 乙腈-水-10 mM 乙酸铵缓冲液(pH 4.0)作为第 39 号化合物的流动相)，经 HPLC 分析，随后测定未变化形式的量。这些结果在以下表中列出。



化合物号	30 分钟后 (µg/ml)	4 小时后 (µg/ml)
52	60.5	12.7
244	16.5	8.9
39	16.1	6.3

根据以上的结果, 本发明的化合物给药后迅速吸收, 30 分钟后, 测定表中显示的未变化形式的血浓度。此外, 虽然直到给药后 4 小时血浓度逐渐降低, 但甚至在给药 4 小时后仍然证实有相当量的未变化形式。

- 5 因此, 确定本发明的化合物是一组具有优越的药物动力学特性的化合物。其中 A 是  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$  的一组化合物的药物动力学特性特别优越。

[实施例 20]

用肝微粒体(Ms)的体外代谢试验:

测定方法:

\*反应溶液组成和反应条件

		组成和方法		说明
重组体系组成	组成	试剂名称	终浓度	反应溶液容量: 0.5 mL
	缓冲液	磷酸缓冲液 (pH 7.4)	0.1 M	
	螯合剂	EDTA	1.0 mM	
	NADPH 产生体系	氯化镁	3.0 mM	
		G6P	5.0 mM	
		G6PDH	1.0 IU	
	酶	肝微粒体	1.0 mg/mL	
	底物	底物 (评价化合物)	5.0 μM	
	反应起始剂	NADPH	1.0 mM	
反应条件		37 °C, 温育(水浴, 振荡), 反应时间: 0、2、5、10 和 30 分钟		
反应终止剂 (萃取液体)		乙腈		等于反应溶液的 3 个体积
去蛋白作用		以 3000 rpm 离心 10 分钟后, 取上清液, 蒸发除去溶剂		
重溶解液体		用用于分析的 HPLC 流动相重溶解		
分析		用 UV 检测器经 HPLC 检测未变化形式的峰		

5 \* MR 计算方法

从每一个反应时间未变化形式的量的减少测定代谢速度并且所述反应时间基于指定在初浓度(反应时间: 0 分钟)时未变化形式的量为 100 % 的值, 并且评定代谢速度达到最大值的时间下的代谢速度作为 MR 值。  
$$MR = (\text{反应时间 0 分钟下的底物浓度} - \text{反应后的底物浓度}) \div \text{反应时间} \div \text{蛋白浓度}(\text{nmol/min./mg 蛋白})$$

使用这些方法得到以下列出的测定结果。

化合物号	MR	30 分钟后剩余底物的百分率 (%)
34	0.260	60.3
38	0.329	29.8
39	0	80.1
41	0.129	73.9
52	0.331	47.5
56	0.111	41.2
58	0.048	72.3
135	0.097	55.2
244	0.211	57.9
514	0.087	48.7
519	0.102	52.9
521	0.088	61.1
532	0.277	36.2
534	0.102	63.0
536	0.131	56.3
615	0.159	62.3

根据以上结果，本发明的化合物是一组代谢上稳定的化合物。确定其中 A 是  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$  的一组化合物是一组代谢上特别稳定的化合物。

5

#### 工业可应用性

本发明的苯并咪唑衍生物或其医学上许可的盐显示有效的人食糜酶抑制活性，因此，所述苯并咪唑衍生物或其医学上许可的盐可以用作预防和/或治疗药物，所述药物可以临床作为人食糜酶抑制剂使用，用于炎性疾病、变应性疾病、呼吸性疾病、心血管疾病或骨和软骨代谢性疾病。

10